

THESIS

BONN

1967

BEHANDLUNGSERGEBNISSE
DER TELEKOBALT-THERAPIE BEI HIRNTUMOREN
IN DER STRAHLENKLINIK JANKER, BONN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
ANNEMARIE ZIEFER geb. REIN
aus
OSNABRÜCK

BONN 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

BEHANDLUNGSERGEBNISSE
DER TELEKOALTHERAPIE BEI HIRNTUMOREN
IN DER STRAHLENKLINIK JANKER, BONN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
ANNEMARIE ZIEFER geb. REIN

aus
OSNABRÜCK

BONN 1967

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Privatdozent Dr.med.K.H. R e n n e r
Korreferent: Professor Dr.med. P. T h u r n

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.1966

Aus der Strahlenklinik Prof. Dr. Dr.h.c. R. J a n k e r , Bonn
Chefarzt: Dr.med. H. HOEFER - JANKER

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn

M e i n e n E l t e r n



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0185

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Thematik</u>	7
II. <u>Beschreibung der Hirntumoren</u>	7
1. Definition und Systematik	7
2. Spezielle Pathologie und Klinik	10
a) Medulloblastome	11
b) Glioblastome	13
c) Astrozytome	17
d) Oligodendrogliome	19
e) Ependymome und Plexuspapillome	22
III. <u>Therapie der Hirntumoren</u>	27
1. Chirurgische Therapie	27
2. Nicht chirurgische Behandlungsmethoden	29
a) Strahlentherapie	30
aa) Tiefentherapie	33
ab) Ultraharte Strahlen unter besonderer Berücksichtigung der Telekobalttherapie	34
b) Chemotherapie	42
IV. <u>Behandlungsergebnisse in der Literatur</u>	43
V. <u>Ergebnisse der Telekobalttherapie in der Strahlen- klinik JANKER</u>	48
1. Zur Klinik des eigenen Patientengutes	48
2. Therapieform	59
3. Tabellarische Auswertung	59
4. Diskussion	85
VI. <u>Zusammenfassung</u>	92
VII. <u>Abkürzungen</u>	95
VIII. <u>Literaturverzeichnis</u>	97

I. Thematik

Um den therapeutischen Nutzen einer Bestrahlung mit der Telekobaltanlage gegenüber den konventionellen Methoden bei der Behandlung von Hirntumoren zu überprüfen, wird ein Kollektiv von hundert Patienten mit teils klinisch diagnostizierten, teils auch histologisch verifizierten Hirntumoren anamnestisch und katamnestisch beobachtet und mit den früher gefundenen Ergebnissen nach konventioneller Behandlung verglichen. Das hier untersuchte Patientengut wurde zwischen Februar 1958 und November 1962 unter Telekobaltbedingungen in der Strahlenklinik Janker, Bonn, behandelt. Der Stichtag für die Beendigung der Untersuchung ist der 1. Juni 1964. Die Ergebnisse der Telekobaltbestrahlung werden unter verschiedenen Gesichtspunkten aufgeschlüsselt und in Tabellen einander gegenübergestellt.

II. Beschreibung der Hirntumoren

1. Definition und Systematik

Unter den Begriffen "Hirntumor", "Hirngeschwulst", "Tumor cerebri" wird seit OPPENHEIM jede innerhalb des Schädelinnenraums entstehende Neubildung, einschließlich der Zysten, verstanden, soweit ihre Erscheinung der eines Tumors entspricht. Da die echten Geschwülste des Hirns nur einen kleinen Teil dieser Gruppe ausmachen, der größere Teil aber von Hirnhäuten, Gefäßen, Nerven, der Hypophyse u.a. ausgeht, wollen STICH und BAUER den Begriff "intrakranielle Tumoren" angewandt wissen.

Schon in der Zeit vor VIRCHOW versuchte eine Reihe von Autoren die Variationsbreite der Diagnose "Hirngeschwulst" systematisch zu ordnen. Völlig befriedigend gelang das bis heute nicht. Richtungsweisende Arbeiten über ein Ordnungsprinzip der Hirntumoren wurden von VIRCHOW (1846) geleistet, ebenso von RIBBERT (1918), GLOBUS und STRAUSS (1925) u.a., die eine konsequente histogenetische, auf

der Entwicklung des Neuroektoderms aufbauende Einteilung forderten. Einen Meilenstein jedoch stellt die Klassifikation von BAILEY und CUSHING (ab 1926) dar, in der es erstmalig gelang, "das Chaos der mannigfaltigen Formen und Arten der Hirngeschwülste zu gliedern und zu ordnen" (ZÜLCH). Bei dieser Einteilung handelt es sich nicht um ein histogenetisches, sondern ein "zytogenetisches, teils embryogenetisches" System (KERSTING). Vergleichszellen im gesunden Hirngewebe oder dessen embryonalen Vorstufen, wie z.B. die Glia mit ihren Astrozyten und Oligodendrozyten und die Paraglia mit den Spezialparenchymenten des Ependyms, des Plexus chorioideus, der Pinealis und des Neurolemms der Schwann'schen Zellen stellen die Grundlage. Es gibt keine internationale angenommene Klassifikation, wenn auch überwiegend das Schema von BAILEY und CUSHING angewandt wird - in Deutschland vor allem modifiziert nach ZÜLCH -. In den USA wird der Systematik von KERNOHAN und Mitarbeitern der Vorzug gegeben, die in primäre und sekundäre bzw. unreife Formen unterteilt und Malignitätsgrade von I bis IV angibt. In Südamerika klassifiziert man nach DEL RIO HORTEGA. Einen günstigen Kompromiß stellt die von ZÜLCH vereinfachte Klassifikation nach BAILEY und CUSHING dar, die auch als "cytologische Klassifikation den essentiellen Eigenheiten der Hirngeschwülste" gerecht wird (KERSTING).

ZÜLCH bildet zunächst die vier Gruppen der

- A. Neuroepithelialen (Neuroektodermalen) Tumoren,
- B. Mesodermalen Tumoren,
- C. Ektodermalen Tumoren und
- D. Mißbildungstumoren.

Da sich die vorliegende Arbeit auf die neuroepithelialen Tumoren beschränkt, soll auch nur die Aufteilung der Gruppe A angeführt werden. ZÜLCH unterteilt diese Gruppe wieder in vier Untergruppen, die zehn Arten umfassen.

Neuroepitheliale Tumoren

I. (1) Medulloblastome

- a) Retinoblastom
- b) Pineoblastom
- c) Medulloblastoma cerebelli
- d) Sympathoblastom

II. Gliome

2. Spongioblastome (einschließlich der sogenannten Kleinhirnaströzytome)
3. Oligodendrogliome
4. Astrozytome
 - fibrilläre Astrozytome
 - protoplasmatische Astrozytome
 - gigantocelluläre Astrozytome
 - Astroblastome
 - maligne Astrozytome
5. Glioblastome
 - globuliforme Astrozytome
 - fusiforme Astrozytome
 - multiforme Astrozytome

III. Paragliome

6. Ependymome
7. Plexuspapillome
8. Pinealome
9. Neurinome

IV. Gangliozytome

- (10)
- a) Gangliozytome des Großhirns
 - b) Gangliozytome der Oblongata
 - c) Gangliozytome des Rückenmarks
 - a) Gangliozytome des Kleinhirns
 - b) Gangliozytome des Sympathikus.

Bei den Geschwülsten des Zentralnervensystems handelt es sich allerdings hauptsächlich - im eigenen Beobachtungsgut ausschließlich - um Abkömmlinge der Glia und Paraglia (Gruppe I - III). Die Ganglienzellen (Gruppe IV) sind, von seltenen Ausnahmen abgesehen, weder zu regenerativer noch geschwulstmäßiger Wucherung befähigt (HAMPERL). In der Klinik wird der Begriff des Glioms häufig dem Oberbegriff des neuroepithelialen Tumors gleichgesetzt.

Das in dieser Arbeit untersuchte Krankengut der histologisch bestätigten Tumoren setzt sich aus fünf Arten zusammen:

1. Medulloblastome,
2. Oligodendrogliome,
3. Astrozytome,
4. Glioblastome,
5. Ependymome und Plexuspapillome.

2. Spezielle Pathologie und Klinik

Um in den speziellen Kapiteln keine Wiederholungen bringen zu müssen, wird eine kurze allgemeine Charakterisierung vorangestellt: Die Häufigkeit endokranieller Tumoren ist mit 1,5 bis 2 % aller primären Geschwülste (KUTTIG) relativ gering. In amerikanischen allgemeinen Krankenhäusern befinden sich nach einer Statistik von Mc.LEAN zwischen 0,2 und 2,6 % an Hirntumor Erkrankte. Die Häufigkeit auf Sektionsfälle berechnet, beträgt 1,3 % (BAILEY). ZÜLCH schätzt die Letalität an Hirn- und Rückenmarksgeschwülsten auf 1 : 20 000 bis 25 000 Einwohner pro Jahr.

Unter den endokraniellen Tumoren sind die gliomatösen Geschwülste mit 50 % die häufigsten (DU MESNIL DE ROCHEMONT, KUTTIG). Den Gliomen folgen zahlenmäßig die von den Hirnhäuten ausgehenden Meningeome (17 %), die Akustikusneurinome (11 %) und die Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome (zusammen 8 %), sowie einige unerhebliche Untergruppen (KUTTIG).

Die relative Häufigkeit der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Tumoren zeigt

Tabelle 1:

Art des Tumors	Verteilung der Tumoren dieser Arbeit in % der Hirngeschwülste	
	nach ZÜLCH	nach CUSHING
Medulloblastom	4,0	4,3
Oligodendrogliom	7,8	1,3
Astrozytom	7,1	9,8
Glioblastom	13,3	10,3
Ependymom	4,6	0,6
Flexuspapillom	0,5	0,6
(Andere Hirngeschwülste	62,7	72,4)

Vier große Lebensabschnitte sind für die Hirntumormanifestation typisch:

1. das Kindes- und Jugendalter (bis zum 20.Jahr),
2. die Lebensmitte (bis zum 45.Jahr),
3. das Involutionalter (bis zum 65.Jahr) und
4. das Greisenalter.

Jede der Altersgruppen hat ihre eigenen Geschwulstarten. Für die erste sind Ependymome und Medulloblastome, für die zweite Astrozytome und Oligodendrogliome charakteristisch, während im dritten und vierten Abschnitt die malignen Glioblastome vorherrschen (ZÜLCH).

Bei der Geschlechtsverteilung besteht ein Verhältnis von 53,8 % Männer zu 46,2 % Frauen. Für beide besteht ein deutlicher Häufigkeitsgipfel um das 40.Jahr (ZÜLCH).

Jeder Hirntumor führt aus einer der aufgezählten Ursachen irgendwann zu intrakraniellern Überdruck:

1. durch die geschwulstbedingte Gewebsvermehrung,
2. durch Hirnödern oder Hirnschwellung,
3. durch Verlegung Liquorabfließender Wege und
4. durch Vermehrung der Liquorproduktion.

Die Hirndrucksteigerung verursacht wiederum eine Schädigung vegetativer Zentren im Bereich des 3. oder 4.Ventrikels, Einklemmung im Tentoriumschlitz oder im Foramen magnum und kann so in kurzer Zeit Atemlähmung herbeiführen (Du MESNIL DE ROCHEMONT). Infolge der Enggeschlossenheit des Gehirns weicht also der pathologische Begriff der "Malignität" stark vom klinischen ab.

a) Medulloblastom

Definition: Die ZÜLCH'sche Hauptgruppe der Medulloblastome umfaßt mit dem Retinoblastom, dem Pineoblastom, dem Medulloblastoma cerebelli und dem Sympathoblastom eine Reihe von undifferenzierten histologisch und biologisch analogen Gewächsen zusammen. VAN DAM jedoch sieht in dieser Gruppe "vielmehr eine histologisch-klinische als eine histologische Einheit", eine Meinung, der sich HENSCHEN anschließt. -

Im folgenden wird nur auf die Medulloblastoma cerebelli eingegangen.

Ihre Entstehung aus einem dysembryogenetischen Keim kann nach ZÜLCH morphologisch bisher nur vermutet werden. HENSCHEN dagegen hält "das Auftreten dieser Tumoren in der frühen Kindheit und ihre Lokalisation in der Medianebene" für den Beweis seiner dysontogenetischen Herkunft. Bei den Medulloblasten, die als Mutterzellen der Medulloblastome angesehen werden, handelt es sich um multipotente Elemente der äußeren Körnerschicht des Kleinhirns. Der Name stammt von BAILEY und CUSHING, die die Medulloblastome 1925 als eigene Geschwulstgruppe abgrenzten. Diese Bezeichnung wird von HENSCHEN und OSTERTAG kritisiert, da aus den Medulloblasten Nerven- und Gliazellen hervorgehen. OSTERTAG schlägt stattdessen Neurospongioblastom vor.

Makroskopie: Der Tumor ist "verhältnismäßig" (ZÜLCH; HENSCHEN) scharf abgegrenzt, grau-rosafarben und von so weicher Konsistenz "daß die Tumormasse abgesaugt werden kann" (HENSCHEN). Eine Strahlenbehandlung kann jedoch zu beträchtlicher Verhärtung führen (HENSCHEN). Die typischen unförmigen, kolbenartigen Auftreibungen der Gehirnwindungen sind durch eine hochgradige Zellproduktion im Inneren der Geschwulst verursacht (ZÜLCH). Kapselbildung, Zysten und Verkalkung sind selten. Häufig findet man anämische Nekrosen und Erweichungen. Charakteristisch sind die spärlichen Gefäße, worauf ZÜLCH und HENSCHEN die blasse Farbe des Tumors zurückführen.

Mikroskopie: Eindrucksvoll ist der große Reichtum an wenig differenzierten, unreifen Zellen (HENSCHEN). ZÜLCH charakterisiert den Tumor als eine Geschwulst "aus plasmatischen, nicht faserbildenden Zellen mit zartesten Fortsätzen ohne weitere Differenzierung". Kleine, wenig anfärbbare Zelleiber umhüllen rundliche, ovale oder langgestreckte Kerne mit einem oder mehreren Nukleolen (HENSCHEN). HUCHER beobachtet keine Neigung zu rhythmischen Strukturen; HENSCHEN eine gewisse Palisadenstellung.

Prädilektionssitz: Da die äußere Körnerschicht, der Herkunftsort der Medulloblasten, für das Kleinhirn spezifisch ist, kann das Medulloblastom eigentlich nur im Cerebellum vorkommen (HENSCHEN); ZÜLCH erweitert auf das gesamte Metencephalon. Als Prädilektionssitz gibt er gemeinsam mit anderen Autoren (CUSHING, HENSCHEN) die Mittellinie des Kleinhirns an. HENSCHEN präzisiert, daß die Tumoren in den typischen Fällen die hinteren zentralen Teile des Kleinhirns einnehmen. Er beschreibt weiter, daß viele Tumoren während des Wachstums durch die deformierte Rinde der Vermis oder der Hemisphären bis zur Oberfläche dringen. Nach HAMPERL können Medulloblastome "die ganze Leptomeninx im Wirbelkanal ausfüllen und das Rückenmark wie einen Mantel umgeben".

Klinik: Die charakteristischen Symptome sind durch den Sitz bedingt: Die Blockierung des Aquaedukts führt zum Hydrocephalus internus. Außerdem sind entsprechende Symptome vom Kleinhirnwurm und durch Metastasierung auch Rückenmark- und Wurzelsymptome zu erwarten. Das sehr schnelle Wachstum bedingt frühzeitigen Hirndruck (SONNTAG). Das symptomatisch sehr ähnliche Bild bei Medulloblastomen, Ependymomen und Spongioblastomen des Kleinhirns bietet allerdings wenig Möglichkeiten zur Artdiagnose (TÖNNIS). Die generelle Häufigkeit wird sowohl bei CUSHING als auch bei ZÜLCH mit 10% der sogenannten Gliome angegeben. Das Medulloblastom ist die häufigste Geschwulst des Jugendalters (BÜCHNER, HAMPERL, HENSCHEN, ZÜLCH). Die Alterskurve bei ZÜLCH zeigt ein Maximum um das achte bis zwölfte Jahr. Andere Autoren ermitteln das gleiche Durchschnittsalter. Das Medulloblastom tritt häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht auf. ZÜLCH gibt ein Verhältnis von 2 : 1, CUSHING von 3 : 1 an.

b) Glioblastome

Definition: In dieser Gruppe werden maligne, diffuse Glietumoren zusammengefaßt, die zwar biologisch-klinisch und auch makroskopisch übereinstimmen, aber histologisch und cytologisch verschieden sind, "... daß man die Identität stark bezweifeln muß".

(HENSCHEN). Viele Forscher versuchten, durch eine Einteilung in Untergruppen der Multiformität des histologischen Bildes gerecht zu werden: VIRCHOW ordnet sie teils unter den Gliomen, teils unter den Sarkomen ein. BUSCH und CHRISTENSEN unterteilen in den angionekrotischen Typ, den multizellulären und den magnozellulären Typ. KERNOHAN verläßt den Begriff des Glioblastoms und führt es als 3. und 4. Grad der Astrozytome. HENSCHEN beschreibt spongioblastische, globuliforme und ependymale Glioblastomgruppen je nach der Ähnlichkeit ihrer Elemente mit Spongioblasten, Gliazellen und Ependymomzellen. HENSCHEN erwähnt allerdings hierzu, daß es ihm nicht möglich war, alle Glioblastome in diese Systematik einzuordnen. In Anlehnung an BERGSTRAND, DEERY, GAGEL, ROUSSY und OBERLING gliedert ZÜLCH die Glioblastome nach Zelltyp und Architektur:

1. globuliforme (rundzellig-undifferenzierte),
2. fusiforme (spindelzellige) Typen und
3. den multiformen Typ, der alle Zellarten, die in einem Glioblastom vertreten sein können, enthält, besonders Riesenzellen.

HENSCHEN zweifelt an der Berechtigung dieser letzten Gruppe. ZÜLCH's Systematik hat keine biologische Bedeutung.

Bezüglich der Entstehungsweise der Glioblastome gibt es verschiedene Theorien: Für eine Histogenese sprechen sich BAILEY und CUSHING, GLOBUS und STRAUSS, HORTEGA und RIBBERT sowie deren Nachfolger aus. Dem widersprechen HENSCHEN, ROUSSY und OBERLING, RUSSEL. ROUSSY und OBERLING führen die Ähnlichkeit der Tumorzellen mit embryonalen Glioblasten auf die Fähigkeit ausgereiften Gewebes zurück, sowohl Tumoren zu bilden, die die ursprüngliche Struktur bewahren, als auch solche, die durch Differenzierung wie embryonales Gewebe wirken. KERNOHAN beschreibt die Glioblastome als die malignen Grade der Astrozytome. Diese Entstehungsweise hält ZÜLCH für die Ausnahme. Seiner Meinung nach ist das Glioblastom in den meisten Fällen "ein Tumor sui generis, nämlich der echte Krebs des Gehirns" (ZÜLCH).

Makroskopie: Das makroskopische Bild ist meist sehr charakteristisch, besonders der Schnitt, der Nekrosen, frische und alte

Blutungen und Verfettungs- und Zerfallszonen zeigt. Diese Buntheit und große Variabilität führte seit ROUSSY und OBERLING zu der Bezeichnung "Glioblastoma multiforme". Die intratumoralen Blutungen können bei großer Verbreitung ein Haematom vortäuschen. Das noch nicht regressiv veränderte Tumorgewebe der Randzone ist gelb-weiß bis glasig. Die meisten Glioblastome sind von einem Mantel dilatierter Gefäße - TÖNNIS spricht von arteriovenösen Fisteln - umgeben. Das Tumorgebiet ist oft weicher als das umgebende Gewebe. Die Grenze zum Gesunden ist makroskopisch entweder scheinbar scharf bei mikroskopisch schmaler Infiltrationszone oder gar nicht zu sehen. Das gesunde Gehirn zeigt eine starke Umgebungsreaktion in Form von Ödem und Schwellung, die infolge der Volumenvermehrung zu der charakteristischen, frühzeitigen Massenverschiebung führt. In der Regel treten Glioblastome solitär auf (HENSCHEN).

Mikroskopie: Zellreichtum, Kern- und Zellpolymorphismus, Riesenzellen, viele Mitosen, zahlreiche große und kleine Nekrosen mit Kernpalisaden, Gefäßreichtum und Gefäßwandveränderungen prägen das mikroskopische Bild. Außerdem findet man auch abweichende nicht glioblastomatöse Strukturen. Neben den stark atypischen Elementen werden auch normale Astrozyten und Mikroglia in wechselnder Menge beobachtet. Die Aktivität der mesenchymalen Anteile wie Gefäßwand, adventitielles Gewebe und bindegewebiges Stroma ist charakteristisch und wird von HENSCHEN als Ausheilungsversuch gedeutet. Der Polymorphismus wird als degenerativer Prozeß (HENSCHEN), zusätzlich regenerativer Vorgang (BAILEY und CUSHING) oder einfach als Anaplasie (RUSSEL) erklärt.

Prädilektionssitz: Der Vorzugssitz ist das Großhirn, besonders der Frontallappen und die Umgebung der Sylvi'schen Furche (HOLLE-SONNTAG). Das Kleinhirn wird nie befallen (HOLLE-SONNTAG, TÖNNIS und andere), dagegen aber extrakranielle Gewebe (BAILEY und CUSHING, HENSCHEN, HOLLE-SONNTAG, TÖNNIS, WOLF und Mitarbeiter) wohl hauptsächlich durch Überimpfung bei Operationen (TÖNNIS). Nach WALTHER hat das Glioblastom der Kinder seinen Sitz mit Vorliebe in der Brücke, den Kleinhirnhemisphären und in den Stammganglien.

Charakteristisch ist das schnelle und infiltrierende Wachstum, das zu weiter Ausbreitung in der Hirnsubstanz führt. Eine Metastasierung wurde von den meisten Autoren nie beobachtet. ZÜLCH hält sie über den Liquorweg für möglich.

Klinik: Alle Autoren weisen auf die außerordentlich kurze Anamnese hin. Nach TÖNNIS liegt sie bei 75 % unter drei Monaten, er spricht deswegen von "acuten Gliomen". Fälle mit einer Vorgeschichte von drei bis sechs Monaten sind nach TÖNNIS nicht als primäre Glioblastome anzusehen, sondern als maligne Entartung von Astrozytomen oder Oligodendrogliomen. Im Vordergrund des klinischen Bildes steht dagegen ein rasch zunehmender Persönlichkeitsverfall und schon frühzeitig einsetzende Bewußtseinstörung (TÖNNIS). Die charakteristischen Hauptsymptome entsprechen der Lokalisation des Tumors. So weisen 83,5 % der Glioblastome mit frontalem Sitz psychische Veränderungen auf, parietale Glioblastome zeigen in 15,5 % der Fälle als Erstsymptom Paresen, temporale Tumoren hauptsächlich Aphasien und occipitale Glioblastome gehen am häufigsten und besonders als Erstsymptom mit optischen Halluzinationen und Gesichtsfeldausfällen einher. Leider können diese Symptome durch den starken allgemeinen Hirndruck und durch Nachbarschaftssymptome verwischt werden (TÖNNIS).

Glioblastome sind die weitverbreitetsten unter den Gliomen und machen 25 % (ZÜLCH) bis 23 % (CUSHING) aller neuroepithelialen Tumoren aus.

Das Prädispositionsalter ist nur in Ausnahmen das Jugendalter, normalerweise beginnen diese Tumoren um das 30. Lebensjahr aufzutreten mit einem Altersgipfel um das 50. Jahr (ELVIDGE, HENSCHEN, WALTHER, ZÜLCH). Glioblastome bei älteren Erkrankten zeigen ein schnelleres Wachstum und schwerere regressive Veränderungen als bei jüngeren Erkrankten (FERRIA und SACCHI).

Das männliche Geschlecht erkrankt häufiger (ELVIDGE, HENSCHEN) oder doppelt so häufig (BUSCH und CHRISTENSEN, DAVIS und Mitarbeiter, NETSKY, TÖNNIS, ZÜLCH).

c) Astrozytome

Definition: Das typische Astrozytom ist ein diffus wachsender, die Hirnhaut infiltrierender Tumor mit bedingt gutartigem Verlauf, der sich langsam entwickelt und nicht metastasiert. Die richtige Deutung des Astrozytoms als gliöse Geschwulst ist VIRCHOW zu verdanken. Er leitete die Herkunft von der von ihm 1846 entdeckten Stützsubstanz des Nervengewebes, der Glia, ab, schuf den Begriff des Glioms und grenzte diese Geschwülste endgültig von den Sarkomen und Karzinomen ab.

BAILEY und CUSHING unterscheiden zwei verschiedene, aber verwandte Formen, das Astrozytom und das Astroblastom. ZÜLCH beschreibt mit BERGSTRAND drei Typen: 1. das fibrilläre, 2. das protoplasmatische, 3. das gigantozelluläre Astrozytom. Er nimmt aber als 4. Typ das Astroblastom auf und rechnet das maligne Astrozytom als möglichen 5. Typ in diese Gruppe mit hinein. HENSCHEN faßt alle Varianten unter den Begriff des Astrozytoms zusammen. SVIEN und Mitarbeiter machten 1949 den Versuch, nach dem Grad der Malignität zu gradieren: Astrozytome 1. Grades sind von typisch benignem Aussehen. Unter den Geschwülsten des 2. Grades fällt der Kernreichtum auf und hier und da leichter Zell- und Kernpolymorphismus. Bei Tumoren 3. Grades werden die Zellen noch zahlreicher, der Zell- und Kernpolymorphismus umfaßt jetzt die Hälfte der Zellen. Der 4. Grad stellt das Bild des Glioblastoms dar.

Ganz allgemein muß hierzu gesagt werden, daß die Abgrenzung der Geschwulstgruppe der Astrozytome in der Literatur noch ziemlich unklar ist, besonders durch die individuell verschiedene Klassifizierung bestimmter, besonders das Jugendalter betreffende Tumoren einmal als Astrozytome (ältere Autoren), ein anderes Mal als Spongioblastome (modernere Autoren wie HENSCHEN, KERNOHAN, ZÜLCH). Literaturangaben über die Astrozytomgruppe sind daher kritisch zu bewerten.

Makroskopie: Die Grenze zwischen Tumor und gesundem Gewebe ist makroskopisch kaum feststellbar, so daß eine vollständige Exstir-

pation "fast unmöglich" (HENSCHEN) ist. HAMPERL hingegen beobachtet meist gut abgegrenzte Tumoren. Die Konsistenz des Tumors wechselt mit dem mikroskopischen Bau und dem Ausmaß an Zirkulationsstörungen, die bei Astrozytomen bedeutend sein können. Sie führen in erster Linie zu ödematöser Durchträngung, die eine weiche zerfließende Konsistenz des Tumors zur Folge hat. Typisch sind zentrale, multiple, kleine, seltener solitäre, große Zysten, eventuell Zystennetze. Regressive Veränderungen wie Blutungen, Nekrosen und Verkalkungen sind nicht charakteristisch, wohl aber die Bildung von Blutseen durch Erweiterung der neugebildeten Gefäße (HENSCHEN). Astrozytome sind von weißlicher Farbe, sie wirken speckig, halb durchsichtig bis glasig.

Mikroskopie und Prädilektionssitz: Im folgenden wird auf die einzelnen histologischen Gruppen des Astrozytoms in Anlehnung an ZÜLCH näher eingegangen:

Astrozytoma fibrillare: Der Tumor ist pflaumen- bis apfelgroß und von harter Konsistenz. Typisch ist das pilzförmige Übertreten der Nachbarschaft. Die Zellen sind nicht sehr zahlreich und stellen faserbildende kleine und mittelgroße Astrozyten dar. Prädilektionssitz ist das Frontal-, das Frontotemporal- oder Temporalgebiet, von frontal nach occipital an Häufigkeit abnehmend (HOLLE- SONN-TAG).

Weniger abgegrenzt als diese Form wächst das Astrozytoma protoplasmaticum. Seine Konsistenz ist durch das Überwiegen protoplasmatischer, nicht faserbildender Sternzellen weich, die Schnittfläche glasig. Hauptsitz ist der Temporallappen.

Mehr verdrängend als diffus infiltrierend wächst das Astrozytoma gigantocellulare. Typische Partien mit plumpen Zellen, deren randständige, pyknotische Kerne wie "Fischaugen" wirken, sind besonders zentral anzutreffen, während die peripheren Gebiete dem fibrillären und protoplasmatischen Typ gleichen. Der Tumor bevorzugt den Frontallappen, besonders frontodorsal.

Umschriebene, verhältnismäßig derbe Tumoren großen Volumens stel-

len die Astroblastome dar. Die Zellen bestehen aus kleinen bis mittelgroßen Astrozyten mit wenigen Fortsätzen und vorwiegend astroblastenartigen, plumpen Elementen mit einem großen und mehreren kleinen Fortsätzen. Typisch sind perivaskuläre Strahlenkronen (HENSCHEN, ZÜLCH). Als einzige Unterart von Astrozytomen zeigt dieser Tumor Verkalkung von Kapillaren. Der Sitz ist rindennah im Frontallappen.

Unter der Rubrik Astrozytome mit maligner Entartung führt ZÜLCH Geschwülste, die noch vorwiegend Astrozytomcharakter, außerdem aber die Merkmale maligner Tumoren zeigen.

Klinik: Astrozytome zeigen auf Grund ihres langsamen Wachstums eine lange Anamnese; jahrelang können sie als Epilepsie verkannt werden (HOLLE - SONNTAG). Die geringe Ödemneigung führt erst spät zu Hirndruckerscheinungen, die zur klinischen Diagnose leiten. TÖNNIS beobachtet übereinstimmend mit dem Prädilektionssitz vor allem vier Gruppen von psychischen Veränderungen:

1. akute, therapeutisch reversible Bewußtseinsstörungen aller Grade,
2. therapeutisch reversible Persönlichkeitsveränderungen,
3. irreversible organische Wesensveränderungen und
4. nicht einzuordnende Symptome.

Die Angaben über die Häufigkeit in Prozent der klassifizierten Hirntumoren schwanken zwischen 42 (CUSHING), 40 (HENSCHEN), 23 (GAGEL) und 8 % (ZÜLCH).

Der Tumor bevorzugt die mittleren Lebensjahre mit einem Gipfel um das 40. Jahr (CRAIG und KERNOHAN, CUSHING, HOLLE - SONNTAG, MOERSCH, SCHALTENBRAND, ZÜLCH), jedoch ist wegen der jahrelangen Anamnese das Erkrankungsalter nur ungenau zu bestimmen (TÖNNIS).

Das männliche Geschlecht wird häufiger befallen.

d) Oligodendrogliome:

Definition: Bei diesem Tumor handelt es sich um geschwulstmäßig

wachsende Oligodendroglia, die sich in ihrer spezifischen Anfärbbarkeit und Morphologie wie normale Oligodendroglia verhält (BAILEY und BUCY). Das Oligodendrogliom wurde erstmalig von BAILEY und CUSHING beschrieben. ZÜLCH übernahm die Bezeichnung. Synonym werden unter anderem Oligodendrozytom (HENSCHEN, HORTEGA u.a.) und Oligodendroblastom gebraucht.

Makroskopie: Die häufig scharf umschriebenen Tumoren zeigen grau-rötliche oder fleischige Farbe (BUECHNER, HENSCHEN, ZÜLCH), mäßigen Gefäßreichtum und sind von fester, derber bis derb-bröckeliger Konsistenz. Sie neigen zu Verbreitung entlang der Ventrikelwände und Aussaat in die weichen Häute und Hirnventrikel. Die Rinde wird durch Infiltration "eigenartig aufgetrieben" (HENSCHEN) und wirkt "hypertrophisch" (ZÜLCH). Das Mark neigt zu fein- bis grobzystischem Zerfall. Man beobachtet diffuse oder knötchenförmige Infiltration der weichen Hirnhäute, die häufig als Wärzchen an der Hirnoberfläche imponieren (BUECHNER). Ganze Rinden- oder Tumorgebiete können mit Kalkperlen bis zu Kirschgröße durchsetzt sein. Sie sind vor allem peripher anzutreffen und an das gefäßführende Bindegewebsstroma gebunden (HENSCHEN). Sie ermöglichen eine röntgenologische Diagnostik (HENSCHEN). Infolge der Gefäßwandverkalkungen besteht Neigung zu Blutungen in die Geschwulst unter dem Erscheinungsbild von Apoplexien (BUECHNER).

Mikroskopie: Eine Reihe von Autoren unterscheidet histologisch zwei Typen: den rundzelligen (globozellulären) vom spindelzelligen (fusizellulären) (HENSCHEN, HORTEGA, ROUSSY und OBERLING). Die zweite Form ist nur auf das Chiasma und den Sehnerv begrenzt und fällt in folgender Beschreibung weg.

Bei dem typischen Oligodendrogliom handelt es sich um eine meist zellreiche Geschwulst aus dichtliegenden, zytoplasmareichen Kernen (ZÜLCH). Charakteristisch ist die Architektur, ein "Honigwabennetz, in dessen Kämmerchen die Kerne einzeln, gedoppelt oder in Grüppchen lagern" (ZÜLCH). Hauptsächlich werden Oligodendrozyten angetroffen, in wechselnder Menge aber auch immer Astrozyten. Mi-

tosen nehmen erst bei beginnender Malignisierung zu.

Prädilektionssitz: ZÜLCH unterscheidet entsprechend dem Sitz eine ganze Reihe von "Haupttypen", von denen das frontolaterale Oligodendrogliom das häufigste ist.

Weiter beschreibt er: das parietolaterale und das frontomedial Oligodendrogliom, das parasagittale und das Balkenoligodendrogliom, das temperomediale, das temperooccipitale und das occipitale, schließlich das Thalamus-Oligodendrogliom. Außerdem werden Vorkommnisse im Rückenmark und äußerst selten auch im Kleinhirn beschrieben. HENSCHEN sagt zur Lokalisation, daß die Tumoren der Großhirnhemisphären bei weitem die größte Gruppe bilden, die Verteilung sonst aber ubiquitär, meist subcortical sei.

Klinik: Die neurologischen und psychischen Symptome sind äußerst vielfältig und zum Teil in Ausmaß und zeitlichem Auftreten durch den Sitz des Tumors bedingt. Im Vordergrund stehen oft - bei frontalem Sitz in 75 % der Fälle (TÖNNIS) - jahrelange Krampfanfälle. Die Hyalinisierung der Gefäßwände bedingt Neigung zu Massenblutungen (HOLLE - SONNTAG). Selbst den diskretesten Krankheitszeichen kann schon ein jahrelanges Tumorwachstum vorausgehen. Der Krankheitsbeginn ist daher schwer festzulegen. Die durchschnittliche Dauer der Vorgeschichte ist drei Jahre und ein Monat (TÖNNIS). Die lange Anamnese (HENSCHEN, HOLLE - SONNTAG, ZÜLCH u.a.), die aus dem langsamen Wachstum des Tumors und der geringen Neigung zu Hirnschwellung in der Umgebung resultiert, variiert in der Literatur zwischen 2,5 und 29 Jahren, dabei kann es zu einem bestimmten Zeitpunkt zu großer Beschleunigung kommen.

Die Angaben über die Häufigkeit der Oligodendrogliome in Prozent der Gliome schwanken bei den verschiedenen Autoren erheblich:
zit.nach ZÜLCH, 178 (1956)

3,1 % (CUSHING-BAILEY, 1935)

8,4 % (BAILEY-KÖRNYEY, 1937)

10,0 % (KERNOHAN, 1952)

12,4 % (ZÜLCH, 1952)

Man darf daraus aber wohl nicht folgern, daß die Oligodendrogliome im Zunehmen begriffen sind, sondern muß die Schwierigkeiten bei der Abgrenzung dieser Tumoren in Betracht ziehen (HENSCHEN, ZÜLCH).

Die Kurve der Altersverteilung von ZÜLCH zeigt zwei Gipfel, einen kleineren im Jugendalter (13 - 17 Jahre), einen größeren zwischen dem 30. bis 45. Lebensjahr, der in der Literatur allgemein angegebenen Altershäufung entspricht. Der erste Gipfel ist durch das niedrige Alter der Hirnstamm-Oligodendrogliomträger bedingt.

Es besteht eine deutliche Prädisposition für das männliche Geschlecht.

e) Ependymome und Plexuspapillome

Im Ventrikelsystem kommen zwei Epitheltypen vor: das Ependymepithel und das Plexusepithel. Auf Grund ihres gemeinsamen Ursprungs sind sie sehr ähnlich und unter pathologischen Umständen differentialdiagnostisch oft schwer zu unterscheiden. Auch Karzinommetastasen im Gehirn haben häufig eine leicht mit einem primären Papillom zu verwechselnde papillomatöse Struktur (HENSCHEN).

Literaturangaben über diese Tumoren sind also mit gewisser Skepsis zu deuten.

ROUSSY und OBERLING schließen die Ependymome und Plexuspapillome zu der gemeinsamen Gruppe der "tumeurs épendymo-choroïdiennes" zusammen. KERNOHAN zählt zu dieser Gruppe noch die Neuroepitheliome hinzu. HENSCHEN ist sich mit ZÜLCH¹⁾ einig, daß die obige Zusammenfassung "biologisch verschiedenartiger Tumoren zu einer einzigen Gruppe weder zweckmäßig noch morphologisch überzeugend" ist. Sie werden im folgenden getrennt besprochen.

Ependymome

Definition: Diese Tumoren leiten sich vom Ependym, genauer von der

1) ZÜLCH: "Man sollte die Plexuspapillome... klar von den Ependymomen trennen, was mir immer und ohne Schwierigkeiten gelungen ist. Ich befürworte eine scharfe Trennung und führe sie als eigene Gruppe."

subependymären Markzone (BUECHNER, STICH-BAUER) ab. Ihre große Variationsbreite erschwert die Einteilung und Nomenklatur. Erst 1924 wurde die Gruppe der Ependymome durch BAILEY sicherer umgrenzt. Gemeinsam mit CUSHING unterteilte er in zwei Untergruppen, die der Ependymoblastome mit den Zellen vom embryonalen Typ und in die Ependymome mit den reifen Zellen.

Diese Zweiteilung wird in der modernen Literatur kaum noch verwandt, abgesehen von KERNOHAN, der sie in seinen Gradierungsversuch mitaufnimmt.¹⁾ HENSCHEN empfiehlt die topographische Einteilung von RINGERTZ und REYMOND, weil Ependymome überall im Zentralnervensystem vorkommen und ein entsprechend verschiedenes Bild zeigen.

Makroskopie: Ependymome sind normalerweise gut abgrenzbare, blumenkohl- oder plazentaartige, gelappt-knotige (HOLLE-SONNTAG), derbe Geschwülste. Die Festigkeit des rein verdrängend wachsenden Tumors ist bei großem Zellreichtum und Fehlen an Gliafasern wohl durch die reichlichen Gefäße gegeben (ZÜLCH). Die Geschwülste sind weißlich (BUECHNER) bzw. graurötlich (HENSCHEN) und neigen zu zystischer Durchsetzung, Blutungen und Erweichungen.

Mikroskopie: Eines der wichtigsten Merkmale zur Erkennung der Ependymome sind die Strahlenkronen; das sind kernfreie Höfe, bzw. Manschetten um die Gefäße, die radiär von den Fortsätzen der Geschwulstzellen durchzogen werden.

Histologisch unterscheidet HENSCHEN mit KERNOHAN drei Typen: 1. den zelligen, 2. den papillären, 3. den epithelialen.

ZÜLCH gibt dieser Einteilung eine "gewisse morphologische Berech-

1) ZÜLCH kritisiert KERNOHAN's Einteilung der Ependymome nach Malignitätsgraden: "Nach den eigenen Befunden und der Durchsicht des Schrifttums halte ich diese Gradeinteilung für ein noch sehr unsicheres Verfahren. An großen Schnitten findet man immer wieder Bezirke, die so unterschiedlich sind, daß man am gleichen Tumor zwei bis drei verschiedene Graddiagnosen stellen müßte."

tigung", doch seien weder hinsichtlich des Sitzes, noch des Alters, noch des biologischen Verhaltens einheitliche Gruppeneigenschaften zu finden. HENSCHEN beschreibt den zelligen Typ als den häufigsten und in den Hemisphärenependymen fast allein vorherrschend. Den papillären Typ findet er in den Lateralrecessus und den epithelialen Typ hauptsächlich infratentoriell und in der Caudagegend.

ZÜLCH beobachtet drei verschiedene Formen bezüglich der Lagerung der vielen und isomorphen Zellen: 1. die kompakte, mosaikartige Lagerung, 2. Anordnung in Zellbalken entlang der Gefäße, 3. Bildung von epithelialen Bändern um ein echtes Lumen.

Bei Malignisierung steigt die Zahl der normalerweise seltenen Mitosen an.

Prädilektionssitz: Ependymome kommen nur in direkter Beziehung zum Ependymom vor (HOLLE-SONNTAG, ZÜLCH). Unter 184 Eendymomen fand ZÜLCH 120 supratentoriell und 64 infratentoriell gelegen, davon entstammen 76 allein den Großhirnhemisphären. BUECHNER gibt an, daß das Großhirn seltener, das Kleinhirn dagegen häufiger befallen wird. Nach HOLLE-SONNTAG werden in abnehmendem Maße die Seitenventrikel, der 4.Ventrikel, der 3.Ventrikel und der Aquaedukt befallen.

Ependymome kommen außerdem und gehäufter spinal und caudal vor.

Klinik: Die Symptome entstehen hauptsächlich durch Verlegung der Ventrikel. Die Symptome zeigen eine lange Anamnese. Im Ventrikulogramm findet sich häufig eine gelappte Kontur in einem der Ventrikel (HOLLE-SONNTAG). Ependymome sind relativ selten: 8,7 % aller Gliome (ZÜLCH), 4,6 % aller intrakraniellen Tumoren (ZÜLCH) und 3,4 % aller Großhirngliome (HENSCHEN).

Ependymome mit Sitz in den Großhirnhemisphären sind die häufigsten Gliome des Jugendalters. Ependymome des 4.Ventrikels stellen 3 % der Gliome und 34,2 % der Ependymome überhaupt (ZÜLCH).

ZÜLCH's Kurve der Altersprädisposition gibt einen ersten Gipfel zwischen dem 8. bis 15. Lebensjahr an, der durch die Großhirnhemisphärenependymome bedingt ist, die praktisch nur im Jugendalter vorkommen (ZÜLCH). Die übrigen Ependymome bevorzugen nach ZÜLCH das 3. und 4., nach HENSCHEN das 4. Jahrzehnt.

Eine Geschlechtsprädisposition ist nicht sicher gegeben.

Plexuspapillome

Definition: Es handelt sich um einen Tumor, der vom Epithel des Plexus chorioideus ausgeht und bei langsamem Wachstum, geringer Metastasierungsneigung relativ gutartig ist.

Makroskopie: Plexuspapillome wachsen rein verdrängend. Das Aussehen ihrer Oberfläche wechselt in Abhängigkeit vom Feinbau des Geschwulstgewebes und dem Vorhandensein einer Kapsel aus restierendem Bindegewebe der Tela zwischen glatteren (bei Kapselüberzug), flachhöckerigen, körnigen und maulbeerförmigen Strukturen.

HENSCHEN unterscheidet erbsengroße Tumoren, die wie lokale Hyperplasien wirken, von walnuß- bis mandarinengroßen (bei ZÜLCH bis faustgroßen) Tumoren, die die Ventrikel ausfüllen und erweitern. Die zottige Oberflächenstruktur erleichtert offenbar das Eindringen in die Hirnsubstanz (HENSCHEN), so daß die Tumoren manchmal den Anschein geben, als gingen sie daraus hervor (ZÜLCH). Die ursprünglich runden Papillome zeichnen sich durch große Plastizität und Formanpassung aus: sie können z.B. durch den Aquaedukt bis in den 4. Ventrikel vordringen (HENSCHEN).

Die Tumoren sind von mehr oder weniger rötlicher Farbe je nach dem Blutgehalt. Blutungen können das ganze Papillom in eine Blutmasse verwandeln. Die durch den Tumor vergrößerte Sekretionsoberfläche kann zu Zystenbildung und Hydrocephalus führen (HENSCHEN).

Mikroskopie: Das mikroskopische Bild ähnelt, auch bei klinisch malignen Formen, stark dem normalen Plexusgewebe (HENSCHEN). Auf

den einzelnen Gefäßästen eines vielfach verzweigten, gleichmäßig gebauten, kapillaren Gefäßbaumes befinden sich meist einschichtige Epithelien (ZÜLCH). Je nach dem vorhandenen Raum können das Stroma und das Epithel verschieden angepaßt sein: Das Stroma z.B. durch Reduzierung auf ein Minimum, das Epithel durch hochgradige formale Akkomodation. Normalerweise sind die Epithelien kubisch bis zylindrisch (HENSCHEN).

Mitosen und Zelluntergang durch Zerfall kommen nicht vor (ZÜLCH). Im Plexuspapillom wie auch im normalen Plexusgewebe älterer Personen werden sogenannte "calcophérites" angetroffen, das sind Psammomkugeln, die auch im Röntgenbild sichtbar werden (HENSCHEN). ZÜLCH deutet sie als regressive Vorgänge.

Die Grenze zwischen gutartigen und bösartigen Formen ist unscharf und praktisch bedeutungslos (HENSCHEN). Es ist zweifelhaft, ob es den echten "Krebs" des Plexus im Hirn überhaupt gibt (ZÜLCH).

Prädilektionssitz: Plexuspapillome können in allen Ventrikeln vorkommen, dominieren aber im 4.Ventrikel, bei Kindern in den Seitenventrikeln (HENSCHEN). In den Seitenkammern wird "... merkwürdigerweise und jenseits üblicher statistischer Fehlergrenzen die linke Seite" bevorzugt befallen (ZÜLCH).

Klinik: Im Vordergrund der klinischen Symptome stehen Liquorpassagestörungen, die zu partiellem bzw. totalem Hydrocephalus internus führen (HOLLE-SONNTAG). Das langsame und rein verdrängende Wachstum bedingt eine lange Anamnese.

Die Häufigkeit geben DAVIS und CUSHING, HENSCHEN, ZÜLCH mit 0,5 bis 0,6 % der Hirntumoren an.

Plexuspapillome stellen die Gruppe an Hirntumoren, die im frühesten Lebensalter auftreten kann, mit auffallender Häufigkeit im ersten Lebensjahrzehnt (DRUCKER, HENSCHEN, HERREN und POSEY, TURNER und SIMON, ZÜLCH u.a.). ZÜLCH's Alterskurve zeigt einen sicheren Altersgipfel in der frühen Jugend. Eine leichte Erhöhung im

Greisenalter sieht ZÜLCH durch Zufallsbefunde bei Autopsien erklärt.

Eine Geschlechtsprädisposition ist nach ZÜLCH nicht gegeben, nach HENSCHEN scheinen die Tumoren bei Männern häufiger zu sein.

III. Therapie der Hirntumoren

1. Chirurgische Therapie

Normalerweise wird ein Patient mit Verdacht auf Hirntumor zunächst in eine Neurochirurgische Klinik eingewiesen. Hier wird der Tumor diagnostiziert und - im günstigen Fall - durch eine Operation beseitigt.

Die Diagnose wird durch enge Zusammenarbeit von Chirurgen, Neurologen, Röntgenologen, Elektrophysiologen, Otologen und Ophthalmologen erstellt.

Das Ziel der Diagnostik ist die Klärung des Ausgangspunktes und der Art des Tumors (organeigen oder fremd), des Sitzes und der Auswirkungen des Tumors auf den Schädelinhalt und den übrigen Organismus. Im Verlaufe der Erforschung der Hirntumoren wurde eine ganze Reihe von "Lokalisationssyndromen" erkannt, die wichtige Hinweise für die Ortsbestimmung geben.

Die wesentlichen Symptome stellen die Trias Kopfschmerz, Erbrechen und Stauungspapille dar; hinzu kommen häufig Schwindelerscheinungen, Hör- und Sehstörungen. Diese wichtigsten Allgemeinsymptome werden durch Hirndruck verursacht, der durch Tumorwachstum, kollaterales Hirnödem, eventuell zusätzlichen Hydrocephalus occlusus bedingt ist. Objektiv werden außerdem häufig Veränderungen des Schädels, des Pulses (Druckpuls), der Atmung, Benommenheit und psychische Verlangsamung beobachtet.

Technische Hilfsmittel zur Erstellung der Diagnose sind Laborun-

tersuchungen von Liquor, Blut, Urin, die Elektroencephalographie vor allem aber die Röntgenuntersuchung. Sie wird angewandt bei Leeraufnahmen, Luftfüllungen der Ventrikel (Ventrikulographie) und des Subarachnoidalraumes und Kontrastmitteleinführungen in die Arterien (Angiographie). 1899 wurde zum ersten Mal das Röntgenbild in der Hirndiagnostik angewandt. Inzwischen ist es "eine conditio sine qua non" für eine exakte Diagnostik geworden (STICH und BAUER). "Die klinische Diagnostik, die sich auf die moderne Röntgendiagnostik stützen kann, arbeitet mit einer fast 100 %igen Erfolgsquote" (TÖNNIS).

Auch die Artdiagnose läßt sich vielfach schon aus dem Angiogramm, der Lokalisation und dem klinischen Verlauf stellen (KUTTIG).

In neuerer Zeit gewinnt auch die Diagnostik mit radioaktiven Isotopen zunehmende Bedeutung.

Diese Präzision der Diagnostik und die Fortschritte in der allgemeinen Chirurgie wie Blutbank, Anaesthesie, künstliche Hypotension, die Fortschritte in der Operationstechnik, der Elektrochirurgie und der Blutstillung, außerdem die Schockprophylaxe und -bekämpfung erweitern den Wirkungsgrad operativer Eingriffe.

Das Ziel der Operation ist die "... vollständige oder weitgehende Wiederherstellung des kranken Menschen ..., nicht etwa die grundsätzliche, rein technische Beseitigung eines pathologischen Prozesses" (HOLLE-SONNTAG). So ist die Indikation zur Operation abhängig vom Tumorsitz (Geschwülste in lebenswichtigen Zentren und an unzugänglichen Stellen sind inoperabel), vom Allgemeinzustand des Patienten, von seinem Lebensalter (Zurückhaltung ab 50. Lebensjahr) und dem Zustand seiner Kreislauf- und Atmungsorgane. Die Inoperabilität eines Tumors wegen schlechter Abgrenzbarkeit oder unzugänglichen Sitzes zeigt sich jedoch manchmal erst während der Operation.

Die Operation wird, wenn möglich, radikal durchgeführt. Beim infiltrierend wachsenden Tumor wird weit im Gesunden operiert. Wenn große Ausfallerscheinungen zu erwarten sind, wird subtotal rese-

ziert; denn eine Aushöhlung des Prozesses kann immerhin zu einer inneren Entlastung führen (HOLLE-SONNTAG). Allerdings können bis zur Operation langsam und gutartig wachsende Gliome nach teilweiser Entfernung ihren histologischen und klinischen Charakter ändern und von da ab einen bösartigen Verlauf nehmen (GULEKE). Eine Nachoperation aber nach nicht radikaler Entfernung ist so gut wie aussichtslos (STICH-BAUER).

Die postoperativen Gefahren bestehen in Nachblutung, Hirnschwellung und Arachnoiditis.

Bei nicht operablen Fällen kann zur Hirndrucksenkung eine Entlastungssterepanation angelegt werden. Häufig ist die Ventrikulocysternostomie nach Torkildsen bei Verlegung der Liquorwege.

2. Nicht chirurgische Behandlungsmethoden

Manche Tumorzellen sind gegenüber Noxen empfindlicher als ihr Muttergewebe. Hier liegt der Angriffspunkt aller nicht chirurgischen Behandlungsmethoden, deren Ziel es ist, die Geschwulstzellen zu zerstören und das gesunde Gewebe zu erhalten. Strahlen und Zytostatika können unter mehr oder weniger weitgehender Schonung der normalen Umgebung regressive Veränderungen bis zur fibrösen Verödung im Tumor auslösen und ihn dadurch zerstören. Die Empfindlichkeit ist bedingt durch den großen Mitosenreichtum schnell wachsender Geschwülste und eine spezifische biologische Eigenschaft einiger Tumoren (HAMPERL). JANKER stellt folgende Skala auf:

Strahlenresistent sind ruhende Zellen mit geringem Stoffwechsel und solche ohne Teilungs- und Wachstumspotenz.

Besonders strahlenempfindlich sind Zellen mit lebhaftem Stoffwechsel und wachsende Zellen.

Am empfindlichsten sind Kerne im prämitotischen Stadium und der Prophase.

Nach RENNER beruht die Empfindlichkeit von Zellen gegenüber Strahlen auf ihrer Verquellung, wie sie ja auch unter der Mitose zustandekommt. ALEXANDER gibt an, daß alle Zellarten ungefähr gleich

empfindlich sind, daß sie aber ein sehr unterschiedliches Reparationsvermögen besitzen.

a) Strahlentherapie

Die Hirnsubstanz des erwachsenen Menschen ist ziemlich strahlenresistent (MARBURG und SGALITZER), und auch Hirntumoren zeigen nur eine sehr geringe Strahlensensibilität bis hin zur Resistenz.

Lediglich neuere elektronenmikroskopische Aufnahmen sprechen für eine größere Empfindlichkeit (RENNER).

Der direkte Strahleneffekt bei Gliomen besteht in einer Zunahme der Nekrosen, Absinken des Zellreichtums und der Zahl der Mitosen und Vermehrung der Riesenzellen (DEERY).

Angaben über die Strahlensensibilität der verschiedenen Gliomarten variieren bei den einzelnen Autoren. Einigkeit besteht jedoch darin, die Medulloblastome zu den am stärksten empfindlichen Tumoren zu zählen. Die Oligodendrogliome werden relativ einmütig für praktisch strahlenresistent gehalten. Dazwischen liegen nach fallender Sensibilität Ependymome, Plexuspapillome, Astrozytome und Glioblastome. (Genaueres hierzu siehe unter IV. Behandlungsergebnisse in der Literatur.)

KUTTIG führt folgende Einteilung an:

Strahlenempfindlichkeit der Hirntumoren

Strahlenresistente Tumoren	Strahlenempfindliche, aber metastasierende Tumoren	Strahlenempfindliche, bösartige Tumoren
Astrozytome	Medulloblastome	Glioblastome
Ependymome	Ependymoblastome	Astroblastome bzw. Spongioblastome
Oligodendrogliome	maligne Plexuspapillome	

Zwar lassen sich bezüglich der Strahlenempfindlichkeit verschiedene Gruppen unterscheiden; sie geben aber keinen Hinweis für die

Prognostik, da gerade strahlenresistente Tumoren ein langsames, oft jahrelang stummes Wachstum und meist gute Operabilität aufweisen können.

K u r a t i v e Erfolge der Strahlentherapie, d.h. Tumorvernichtung durch direkte Wirkung der Strahlen auf die Zellen des Glioms bzw. Paraglioms sind, eventuell mit Ausnahme des Medulloblastoms, in Abhängigkeit von der Histologie schwierig bis unmöglich.

U n t e r p a l l i a t i v - s y m p t o m a t i s c h e n Gesichtspunkten sind Früh- und Späterfolge möglich, die immerhin zu Rückgang der Symptome und Lebensverlängerung führen können:

Oft wird schon nach kurzer Bestrahlung eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes beobachtet. Hierfür verantwortlich ist die Hirndruckverminderung durch Funktionshemmung des Plexus chorioideus (MARBURG und SGALITZER). Eine später einsetzende Marknekrose des Hirntumors, deren Zerfall und zystische Umwandlung führen zu Raumgewinn und damit ebenfalls zu Entlastung. Nach ZÜLCH handelt es sich hierbei um einen über Jahre progressiven und sich ausbreitenden Prozeß. Marknekrosen wurden von ARNOLD, BAILEY, COCCHI, ERNST, HARVEY, LAUGHLIN und HAAS, KALBFLEISCH, ZÜLCH u.a. beobachtet; sie scheinen den wesentlichen therapeutischen Effekt der Bestrahlung darzustellen.

Bei Bestrahlungen, besonders mit hohen Einzel- und Herddosen in kurzer Zeitfolge, besteht die Möglichkeit der Zustandsverschlechterung für den Patienten:

- 1.) Ein Frühsymptom in Form von akuter Steigerung des Hirndrucks entsteht infolge reaktiver Hyperämie und ödematöser Durchtränkung als Antwort des Tumors bzw. Hirngewebes auf die Bestrahlung. Wegen der starren Schädelkapsel, die kein Ausweichen erlaubt, besteht dann die Gefahr der Einklemmung und Schädigung wichtiger Gehirnteile (FUCHS). Bei einschleichender Dosierung mit 50 bis 100 R Tagesdosis sind jedoch radiogene Hirndruckerhöhungen ausgeschlossen (RENNER).
- 2.) Eine reversible Frühreaktion etwa drei bis sechs Wochen nach

der Bestrahlung ist nicht selten. Sie entspricht einer milden abakteriellen Encephalitis (SCHOLZ) und ist nach RÜSKEN die Ursache für die während der Bestrahlung auftretenden Allgemeinerscheinungen wie Kopfschmerz, Erbrechen und Bewußtseinstörung.

- 3.) Ein Raumverlust kann bei Schädigung der Rinde und deren Ersatz mit Bindegewebe auftreten (ZÜLCH).
- 4.) Die Strahlenspätnekrose mit Prädilektion für die weiße Substanz ist die wichtigste unerwünschte Spätfolge. ZEMAN spricht von "Bestrahlungsencephalopathie". ZÜLCH sieht in diesen Röntgenspät Schäden einen über Jahre progressiven und sich ausbreitenden Demyelinisationsprozeß in Form einer Ag-Ak-Reaktion.
- (5. In der Literatur werden Fälle beschrieben, bei denen die Bestrahlung zur Malignisierung des Hirntumors führte.)

Die Meinungen der einzelnen Autoren über die Toleranzgrenze des Hirngewebes sind verschieden: Bereits im Rahmen durchschnittlicher Dosen von 6000 bis 8000 R sah ZÜLCH erhebliche Schädigungen des gesunden Gewebes in Form von Hirnnekrosen und neurologischen Symptomen. ZUPPINGER und Mitarbeiter beobachteten jedoch nach Herddosen von 8000 bis 10 000 R klinisch keine Schädigung. Herddosen unter 6000 R führten hingegen zu deutlich schlechteren therapeutischen Ergebnissen. Nach FREID und Mitarbeiter sind mit der Supervolttherapie höhere Dosen als mit konventionellen Röntgenstrahlen möglich ohne Schädigung des gesunden Gewebes. Die Gesamtherddosis sollte aber zur Vermeidung von Spät Schäden unter 5500 bis 6000 R liegen. KUTTIG empfiehlt, eine Herddosis von etwa 6000 R in vier bis acht Wochen nicht zu unterschreiten. Zu beachten ist, daß das kindliche Hirngewebe nur etwa die halbe Toleranz des von Erwachsenen hat (KUTTIG).

Von einer definitiven Größe der Toleranzdosis des Hirngewebes kann jedoch nicht gesprochen werden, da individuelle Unterschiede und vor allem das Dosis-Zeitproblem eine große Rolle spielen (KUTTIG).

Die Fraktionierung, das "Einschleichen" mit anfänglich kleinen

Dosen und die Einhaltung optimaler Herddosen bieten aber Möglichkeiten, die unerwünschten Nebenerscheinungen der Strahlentherapie herabzusetzen oder ganz auszuschalten.

Die Belastbarkeit der Haut im Interesse höherer Tumordosen kann durch Protrahierung, Fraktionierung, Anaemie der Haut durch Kompressionstabus, Einwirkung von chemischen Stoffen und die Art und Weise der Strahlenapplikation (z.B. Siebbestrahlung) heraufgesetzt werden (JANKER).

aa) Tiefentherapie

Das Ziel der Tiefentherapie ist es, die erforderlichen Strahledosen an die in der Tiefe des Körperinnern liegenden Krankheitsherde heranzubringen, dabei die gesunden Gewebe weitgehend zu schonen und das Allgemeinbefinden des Kranken möglichst wenig zu verändern.

Es werden Erzeugerspannungen von 200 bis 250 kV bei einem FHA von 40 bis 50 cm verwandt und Gewebehalbwertschichten von 5 bis 7 cm erzielt. Bei tiefergelegenen Tumoren ist es unter diesen Bedingungen nicht möglich, bei einfacher, direkter Einstrahlung ohne irreversible Schädigungen der Haut mehr als ein Drittel bis die Hälfte der Oberflächendosis an den Herd zu bringen, so daß eine kanzerizide Dosis durch eine andere Verabfolgung der Strahlen erreicht werden muß:

Im Rahmen der S t e h f e l d b e s t r a h l u n g stellt die K r e u z f e u e r b e s t r a h l u n g eine Methode dar, bei der eine größere Zahl von Feldern so angelegt wird, daß die einzelnen Strahlenkegel sich in der Tiefe des Körpers im Bereich des Tumors überschneiden. Das bedeutet eine weitgehende Hautschonung. Eine weitere Möglichkeit ist mit der B e w e g u n g s b e s t r a h l u n g gegeben, bei der während der Strahlenapplikation entweder die Lage der Röhre oder des Bestrahlten selbst verändert wird. Die Einstellung kann nur aus einer (Rotationsbestrahlung, Pendelbestrahlung) oder aus mehreren (Konvergenzbestrahlung) Raumrichtungen erfolgen. Diesen Methoden liegt der gleiche Gedanke

wie der Kreuzfeuerbestrahlung zugrunde. Während allerdings dort der Patient zwischen je zwei Feldern umgelagert werden muß, geschieht die Umlagerung bzw. Umstellung der Röhre hier mechanisch und kontinuierlich (JANKER, FUCHS), was das Verhältnis von Oberflächen- zu Tiefendosis wegen der vergrößerten Einstrahlungsfläche noch günstiger gestaltet (JANKER).

DE JONG beschreibt eine "signifikante Überlegenheit der Stehfeld-Kreuzfeuerbestrahlungsmethode gegenüber der Bewegungs-Konvergenzbestrahlung" bei der Therapie von Hirntumoren.

ab) Ultraharte Strahlen unter besonderer Berücksichtigung der Telekobalttherapie

Zur Einschmelzung tiefliegender Tumoren reichen mit Rücksicht auf die Toleranz der Haut konventionelle Methoden nicht aus. Die Strahlentherapeuten drängen deswegen in höhere Spannungsbereiche vor:

Unter **Hochvolttherapie** versteht man Spannungen von 250 bis 1000 kV. Diese Bestralungsform setzte sich nicht durch, da einerseits die relative Tiefendosis nicht bedeutend größer als bei der klassischen Bestrahlung ist, andererseits Bauart und Strahlenschutz einen hohen Aufwand erfordern (JANKER).

Von **ultraharten Strahlen** spricht man bei Erzeugerspannungen von mehr als 1000 kV, also über 1 Million Volt. Sie sind charakterisiert durch ein sehr hohes Durchdringungsvermögen, geringe seitliche Streustrahlung, den sogenannten Aufbaueffekt, gleichmäßige Absorption und Schwächung in Geweben verschiedener Ordnungszahl, bessere Haut- und Allgemeinverträglichkeit (JANKER, WACHSMANN und BERGER) und angeblich "tumorelektive" Wirkung (WACHSMANN und BERGER).

Ultraharte Bremsstrahlen können von Hochvoltanlagen mit Spannungen bis zu 40 Millionen Volt erzeugt werden und ähneln in physikalischer Hinsicht den Gammastrahlen des Radium und des Kobalt 60 (FUCHS).

Beim Betatron, der Elektronenschleuder, besteht das Prinzip in

einer "Vielfachbeschleunigung" von Elektronen auf einer Kreisbahn. Durch Störung des Magnetfeldes der Kreisbahn nach ca. 1 Million Umläufen in 1/50 Sekunde können Energien von mehreren Millionen Elektronen-Volt (EV) erreicht und therapeutisch verwandt werden.

Im folgenden soll auf die I s o t o p e n s t r a h l e r näher eingegangen werden:

Seitdem die künstliche Kernspaltung eine wirtschaftliche Herstellung größerer Mengen radioaktiver Substanzen ermöglicht, konnte die alte Idee einer T e l e t h e r a p i e mit radioaktiven Substanzen (Radiumkanonen) verwirklicht werden. Radioaktive Quellen von 1000 bis mehreren 1000 Curie besitzen eine Strahlungsinintensität, die auch in Entfernungen von 50 bis 100 cm eine ausreichende Dosisleistung ergeben, um Strahlenbehandlungen in zweckmäßiger Weise durchführen zu können, wie dies die konventionelle Strahlentherapie bislang ermöglichte. Bei dieser Fernbestrahlung mit Radioisotopen werden vor allem Radium, Co 60 und Cs 137 verwandt.

Radioisotopen kommen auch als K o n t a k t t h e r a p i e zur Anwendung: Um eine optimale Dosisverteilung im Tumor zu erreichen, wurden häufiger Versuche unternommen, radioaktive Isotopen in das Gewächs selbst einzuführen. Man unterscheidet bei dieser i n - t e r s t i t i e l l e n Bestrahlung die Spickmethode mit festen Gammastrahlern (Co 60, Ta 182, Tr 192, Au 198) und die Infiltrationsmethode mit Betastrahlern, wobei die radioaktive Substanz als kolloidale Lösung direkt in das Tumorgewebe injiziert wird (kolloidales Au 198, kolloidales P 32 als Phosphate)(DOCUMENTA GEIGY).

In der Strahlenklinik JANKER kam in Verbindung mit der Neurochirurgischen Klinik Bonn in mehreren Fällen die Einlagerung von Kobalt 60-Perlen in Hirntumoren zur Anwendung. Diese Methode wurde aber rasch wieder verlassen, da, abgesehen von den großen Schwierigkeiten, besonders bezüglich des Strahlenschutzes und dem Auftreten von Kontaktnekrosen, die erwarteten Erfolge ausblieben.

Weiter verwendet man Radioisotopen bei Oberflächenbestrahlung, in-

tracavitärer Bestrahlung und enteraler und intravenöser Applikation.

Co 60 liegt zur Zeit als radioaktive Strahlenquelle an erster Stelle (BISCHOFF und GELINEK); denn ihr Preis, ihre Strahlenausbeute, ihre Halbwertszeit und die bezüglich des Strahlenschutzes günstige Strahlenhärte bedingen eine besonders gute Wirtschaftlichkeit. Im Rahmen dieser Arbeit wird auf die Bestrahlungstherapie mit Telekobalt besonders eingegangen:

Unter T e l e k o b a l t - T h e r a p i e wird die Fernbestrahlung mit einem Isotop des Kobalt, dem Co 60, zu medizinischen Zwecken verstanden. Hierzu werden zumeist Quellen in einer Abmessung von 2 x 2x2 cm hergestellt, die mit Aktivitäten von 1000 bis 4000 Curie beschickt sind. Diese Quellen werden von einem dicken Wolframmantel umgeben, der in erster Linie dem Strahlenschutz dient. Lediglich an einer Stelle enthält der umhüllende Mantel ein Fenster, das durch spezielle, ferngesteuerte Riegelvorrichtungen geöffnet und verschlossen werden kann, so daß die gewünschte Strahlung in dieser Richtung austreten kann, während sie in allen übrigen Richtungen durch den Wolframmantel absorbiert wird. Dieses konstruktive Grundprinzip ist in den verschiedensten Gerätetypen, die von den Herstellerfirmen auf den Markt gebracht werden, nur geringfügig variiert. Die äußere Form der Apparaturen ist jedoch verschieden. Die meisten Geräte erlauben eine Anwendung nicht nur in Form einer Stehfeld-, sondern auch Bewegungsbestrahlung. Die Bestrahlung erfolgt in besonderen Bestrahlungsräumen mit entsprechenden Waddicken und Eingangsschleusen, da die bei Exposition auftretende Streustrahlung entsprechend der Energie der Primärstrahlung relativ hoch ist. Hinzu kommt, daß es sich hier um Dauerstrahler handelt. Als Materialien für die Strahlenschutzhüllen der Isotopenstrahler kommen praktisch nur solche von hoher Ordnungszahl und hohem spezifischem Gewicht in Frage, nämlich Blei, Wolfram und Uran.

Die Halbwertszeit des Co 60 beträgt 5,25 Jahre (DOCUMENTA GEIGY). Je nach Aktivität sind Bestrahlungsdistanzen von 20 - 100 cm üblich (DOCUMENTA GEIGY), zumeist wird ein FHA von 40-70 cm benutzt.

Das von der Kobaltquelle ausgehende Strahlenspektrum enthält neben einem geringfügigen Betaanteil mit einer mittleren Energie von 0,1 MeV (DOCUMENTA GEIGY) Gammastrahlung eine Energie von 1,17 und 1,33 MeV. Es handelt sich also um eine bichromatische bzw. nahezu monochromatische Strahlung im Unterschied zur polychromatischen von der Röntgenröhre erzeugten Strahlung. Die Gammastrahlung des Co 60 entspricht in ihrer Härte derjenigen eines Bremsspektrums von etwa 2,5 MeV (DU MESNIL DE ROCHEMONT).¹⁾

Die Wirkung der energiereicheren Co 60-Strahlung unterscheidet sich gegenüber der bekannten Wirkung der konventionellen 200 kV-Strahlung, der üblichen Tiefentherapie, sowohl in physikalischer, in biologischer als auch in klinischer Hinsicht:

Physikalische Besonderheiten

Durchdringungsfähigkeit: Die Durchdringungsfähigkeit der Kobaltstrahlung ist größer (BOHNDORF, DOCUMENTA GEIGY, DU MESNIL DE ROCHEMONT, ZDANSKY). So beträgt für vergleichbare Feldgrößen die Gewebshalbwertschicht ²⁾ für Telekobalt 10 cm, für Tiefentherapie nur 5 cm.

Hautschonung: Die Haut bzw. die Oberfläche eines Phantoms wird durch die energiereiche Strahlung des Co 60 geschont (BOHNDORF, FUCHS, RENNER, SARASIN, WACHSMANN und BERGER, WICHMANN und HEINZEL und ZDANSKY).

Die Ursache ist nach Ansicht der meisten Autoren in dem sogenannten **A u f b a u e f f e k t** begründet. Hierunter versteht man die Verlegung des Dosismaximums in eine Hauttiefe von 4 bis 6 mm, während die Oberfläche der Haut nur von 50 bis 60 % des Strahlen-

-
- 1) Während die durchschnittliche Energie der Tiefentherapie mit 200 kV einer Bremsstrahlung entspricht, die aus einer Beschleunigung der Elektronen zwischen Kathode und Anode der Röntgenröhre durch das Anlegen einer Spannung von 200 000 Volt entsteht, ist die Kobalt 60-Emission einer Strahlung vergleichbar, die durch das Anlegen einer Spannung von 2,5 Million Volt erzeugt würde.
 - 2) Die Gewebshalbwertschicht ist diejenige Dicke von menschlichem Gewebe - Wasseräquivalent -, die die Intensität einer Strahlung (Dosis in R) zur Hälfte absorbiert (DOCUMENTA GEIGY).

maximums getroffen wird im Gegensatz zur konventionellen Methode der Bestrahlung, bei der die Maximaldosis praktisch auf der Hautoberfläche liegt.

Der Aufbaueffekt kommt folgendermaßen zustande:

Die biologisch wirksame Dosis setzt sich aus den von der Strahlenquelle herrührenden Primärstrahlen und der im bestrahlten Objekt entstehenden Streustrahlung - ca. 40 % - zusammen. Während bei der Energie der Tiefentherapie die Streustrahlung noch in alle Richtungen gestreut und auch zur Primärstrahlung auf der Hautoberfläche addiert wird, bevorzugt die Streustrahlung bei steigenden Energien in steigendem Maße die Richtung des Primärstrahls. Das ist bei der hohen Energie der Kobaltstrahlung der Fall, so daß an der Oberfläche nur noch die Primärstrahlung wirksam wird, die Streustrahlung aber erst in einer Tiefe, die der Reichweite der Sekundärstrahlung entspricht. Die "ungesättigte" Randzone, in der die Haut liegt, entsteht dadurch, daß in der Luft weniger Elektronen (COMPTON-Elektronen) freigesetzt werden als im Gewebe (FUCHS).

WACHSMANN und BERGER halten es für möglich, daß die weiter unten erwähnte geringere RBE einen zusätzlich hautschonenden Faktor darstellt. Ebenso RENNER, der sich neben eigenen klinischen Untersuchungen u.a. auf einen Versuch von BAILEY beruft, aus dem eine geringere biologische Reaktion auf Kobaltbestrahlung gefolgert werden muß. Er schreibt die geringere Empfindlichkeit zu zwei Drittel dem Aufbaueffekt und zu einem Drittel einer spezifischen Strahlenwirkung des Kobalt zu.

Im Gegensatz zur konventionellen Strahlung steht die nahezu gleichmäßige Intensitätsverteilung im gesamten Strahlenkegelquerschnitt mit steilem Abfall der Dosis am Feldrand. Dies verursacht an den Übergangsstellen leicht Unterdosierungen und durch Überschneidungen am Feldrand ebenso leicht Überdosierungen; dem ist bei der Anordnung der Felder Rechnung zu tragen (DU MESNIL DE ROCHEMONT, WICHMANN und HEINZEL, ZDANSKY).

Absorption: Die Menge an ionisierenden Strahlen, die in einem durchdrungenen Objekt absorbiert werden, hängt einestails vom

Atomgewicht des durchdrungenen Objektes ab, anderenteils von der Energie der Strahlung selbst. Während bei der niedrigen Energie der konventionellen Tiefentherapie - mehr noch bei den noch niedrigeren Energien der Röntgendiagnostik - die Absorption im menschlichen Gewebe sehr unterschiedlich ist (es werden vom calciumhaltigen Knochen viel, vom Muskelgewebe weniger, vom Fettgewebe und Hirngewebe noch weniger Strahlen absorbiert), wird bei den höheren Energien der Telekobalttherapie der Absorptionsunterschied gering. Zwischen dem Massenabsorptionskoeffizienten des Knochengewebes und dem der Weichteile besteht bei der Co 60-Therapie praktisch kein Unterschied mehr (BOHNDORF, DOCUMENTA GEIGY, ZDANSKY). Verglichen mit der 200 kV-Röntgenstrahlung bedeutet das also gleichmäßigere Absorption und Schwächung in Geweben verschiedener Ordnungszahl und Dichte. Diese Vorteile ermöglichen nicht nur "z.B. knochenodismäßig zu entlasten, sie vereinfachen vielmehr auch die Berechnung der Herddosis und verringern die Fehlermöglichkeiten" (WACHSMANN und BERGER).

Biologische und klinische Besonderheiten: Die relative biologische Wirksamkeit, RBE ¹⁾, der Co 60-Strahlung, verglichen mit der 200 kV-Röntgenstrahlung, beträgt etwa 0,8; man dosiert daher allgemein etwas höher.

Die oben erwähnte Hautschonung findet ihren Ausdruck in einer Erhöhung der Toleranzgrenze bzw. der Erythemschwelle gegenüber der Tiefentherapie: Die Erythemdosis beträgt bei Fraktionierung mit 200 R pro die und Feldgrößen von 150 bis 200 cm² ohne Tubus und bei entblößter Haut 3000 bis 4000 R. Der Verlauf des Erythems ist milder als bei der 200 kV-Bestrahlung und klingt bei Dosen von 6000 bis 8000 R noch während der Bestrahlung ab. Die Epilation verhält sich wie bei der klassischen Methode.

1) RBE (relative biological effectiveness) vergleicht die biologische Wirksamkeit gleichgroßer absorbierter Dosen, die auf verschiedene Weise verabreicht wurden. - Der Faktor RBE ist von beschränkter Anwendbarkeit, da er von zu vielen Unterfaktoren abhängig ist, wie Art und Grad der biologischen Schädigung, Bestrahlungsdosisleistung, Fraktionierung, Sauerstoffspannung, pH und Temperatur (DOCUMENTA GEIGY) und dem Kriterium des Experiments.

Ebenso entsprechen die Schleimhautreaktionen nach Ansicht der meisten Autoren denen bei der Orthovolttherapie. BOHNDORF jedoch hält sie für weit milder und von kürzerer Dauer. RENNER weist auf die größeren individuellen Unterschiede der Reaktionen bei Kobaltbestrahlung hin. Er beobachtete ferner häufiger als bei der klassischen Therapie Ödeme, die unter Umständen zu einer Tracheotomie zwangen.

Die Schleimhäute unterliegen nämlich nicht der schonenden Wirkung des Aufbaueffekts, der an Innenflächen von Hohlorganen wegen Elektronenstreuung aus der Nachbarschaft keine Rolle spielt und nur bei steilem Einfall wirksam werden kann (ZDANSKY). Schleimhautindurationen werden aber selten beobachtet.

Der durch den Aufbaueffekt bedingte Dosisanstieg unter der Körperoberfläche bedingt eine starke Belastung des Unterhautgewebes (BOHNDORF, SARASIN, WICHMANN und HEINZEL, ZDANSKY), die zu reversiblen und irreversiblen Schädigungen führen kann. Im Vordergrund stehen nicht schmerzhaft, harte polsterartige Verhärtungen der Subkutis, besonders an Hals und Bauch, entsprechend der Feldgröße. Sie treten nach drei bis vier Monaten auf und sind irreversibel (SARASIN).

Bei Dosen über 6500 R pro Strahlenserie können Knochen und Knorpel nekrotisch werden (SARASIN). GIETZELT und Mitarb. berichten über eine Osteoradionekrose, FALCHI und PIEROTTI über beidseitigen Oberschenkelhalsbruch im Anschluß an Telekobaltbestrahlung.

Die Allgemeinreaktionen sind schwächer (BOHNDORF, RENNER), vor allem infolge Herabsetzung der Raumdosis bezogen auf gleiche Herddosis (WACHSMANN und BERGER) und der gerichteten, wenig Seitenstreuung aufweisenden Strahlung (BOHNDORF). Selbst bei Erhöhung der Tumordosen um 10 - 20 % wurde an der Strahlenklinik JANKER eine deutliche Reduzierung des Strahlensyndroms in Häufigkeit und Schwere beobachtet (RENNER).

Die Knochenmarkdepression ist geringer (BOHNDORF, KURASHINA), sogar bei Tumor- und Volumdosissteigerung. KURASHINA erhielt nach

3000 R Gesamtbelastung folgende Blutwerte:

1. Die Zahl der kernhaltigen Zellen zeigt Reduktion auf 8 % des Ausgangswertes.
2. Die Vorstufen der weißen und roten Zellreihe, einschließlich der Megakaryozyten, fehlen weitgehend; in geringerem Umfange auch Normoblasten und jugendliche Leukozyten.
3. Lymphozyten und reife Neutrophile zeigen morphologische Alterationen, während Retikulumzellen offenbar die größte Strahlenresistenz aufweisen (zit. nach CHONÉ).

RENNER bringt einen Vergleich der Leukozytenreaktionen bei Bestrahlung verschiedener Tumoren mit Telekobalt 60, 200 kV-Kreuzfeuer- und 200 kV-Bewegungsbestrahlung. Dabei ergibt sich für die Gruppe der Hirntumoren bei der Bewegungsbestrahlung ein deutlicher Sturz der Leukozyten von 100 in % des Ausgangswertes vor der Bestrahlung auf 77, bei der Kreuzfeuerbestrahlung auf 99, während bei der Telekobaltapplikation kein Abfall im Mittelwert stattfindet. Der Anteil der an Hirntumor Erkrankten, bei denen nach einer HD von 4000 bis 6000 R eine Verminderung der Leukozyten um mehr als 10 % eintrat, betrug nach Telekobaltbestrahlung ein Drittel, unter Kreuzfeuerbedingungen zwei Drittel, nach Bewegungsbestrahlung drei Viertel.

Auf Grund der geringen Knochenmarkdepression besteht die Möglichkeit einer kombinierten Anwendung von Telekobalt und Zytostatica (HUBACHER).

ARNOLD und Mitarb. fanden histologisch einen höheren Grad der Tumorerstörung als nach konventioneller Röntgenbestrahlung.

Die häufig postulierte Selektivität der Kobaltbestrahlung auf die Tumorzellen findet bisher keine Bestätigung (RENNER).

Wenn auch die physikalischen und klinisch-biologischen Gesichtspunkte für eine Telekobalttherapie im Vorzug zur klassischen 200 kV-Therapie sprechen, bleibt entscheidend, ob die Kobalt 60-Therapie auch die gleichen, wenn nicht bessere Ergebnisse bringt.

b) Chemotherapie

Die Pharmakologie faßt unter dem Begriff "Zytostatika" eine ganze Reihe verschiedener Substanzen zusammen, die sich aber in ihrem Effekt gleichen: Sie hemmen die Entwicklung und Vermehrung besonders der schnellwachsenden Zellen.

Zu den Zytostatika werden vor allem alkylierende Substanzen, die sich vom Stickstofflost ableiten, gezählt. Hierher gehören das Chlorambucil, das Busulfan, Tris-äthyleniminobenzochinon (Präparat Trenimon), Cyclophosphamid (Präparat Endoxan) und andere. Diese Pharmaka hemmen auf chemischem Wege die Zellteilungsvorgänge. Ihre Nebenwirkungen bestehen in Appetitlosigkeit, Nausea und Diarrhöen, Absinken der Lympho- und Granulozyten, später Anaemie und Thrombopenie, außerdem Kopfharausfall in hohem Prozentsatz, der aber reversibel sein kann.

In die Gruppe der Antimetabolite fallen die Folsäure- und Purinantagonisten, die in die Nukleinsäuresynthese eingreifen.

Zytostatika zeigen bei längerer Gabe einen Wirkungsabfall (KUSCHINSKY und LÜLLMANN).

Nach KUSCHINSKY besteht bisher keine Wahrscheinlichkeit, daß diese Substanzen außer bei neoplastischen Prozessen im Bereich des haematopoetischen Systems auch bei anderen schnellwachsenden Tumoren als alleinige Therapie erfolgreich sein können. Bei therapeutisch hohen Dosen stehen eher die Nebenwirkungen im Vordergrund, die sich hauptsächlich auf die Wechselgewebe auswirken. Mitunter kommt es durch schwerste Störungen des allgemeinen Stoffwechsels zu einer Lebensverkürzung.

Dennoch werden Zytostatika seit etwa 1959 auch bei Hirntumoren angewandt. Neben den intravenösen, intraarteriellen und oralen Applikationsformen wird vor allem die regionale Perfusion des Hirntumors durchgeführt, aber auch die postoperative Ausfüllung des Hirntumorbettes mit zytostatikagetränkten, resorbierbaren Schwämmen (HEPPNER und DIEMATH).

Zytostatische Substanzen als alleinige Therapie bei Hirntumoren sind dann indiziert, wenn die üblichen Methoden der Tumorthherapie versagen oder nicht in Betracht kommen. HEPPNER und DIEMATH, MACCHI und Mitarb., PIKKEL beschreiben deutlich gebesserte Symptome nach alleiniger Zytostatikagabe, ZUCHA und Mitarb. auch noch bei fortgeschrittenen Fällen. SIMON hält diese Therapie allerdings für wenig sinnvoll, und die Erfolge rechtfertigen nach MAGDON und Mitarb. keinesfalls den großen Aufwand der Perfusion.

Die kombinierte Behandlung von Zytostatika mit Operation oder Bestrahlung empfehlen HEPPNER und DIEMATH, SIMON, ZUCHA und Mitarb.

SIMON, der Erfahrungen mit dem Zytostatikum Cyclophosphamid (Präparat Endoxan) sammelte, konnte zeigen, daß es die Blutliquorschranke passiert. Eine selektive Anreicherung im Hirntumor war jedoch nicht nachweisbar.

JANKER und ROSSMANN weisen darauf hin, daß Zytostatika und Strahlentherapie nicht gleichzeitig angewandt werden sollten, da dies den Organismus zu leicht überfordert.

IV. Behandlungsergebnisse in der Literatur

1. Medulloblastome: In der Skala der Strahlensensibilität stehen diese Tumoren an erster Stelle. Die erzielte Besserung ist jedoch von kurzer Dauer auf Grund der großen Neigung zu Rezidiven und zu Disseminationsmetastasen in allen Teilen des Ventrikelsystems (HARTWEG und WINCKLER, HENSCHEN, ZÜLCH).

Die Prognose ist daher sehr schlecht, besonders für Kinder. ZÜLCH rechnet bestenfalls mit mehrjährigen, freien Intervallen, wenn radikal operiert wird, die Verschleppung von Geschwulstteilen während der Operation vermieden und hartnäckig bestrahlt wird. Dennoch wird der Tod durch Rezidive und Metastasen im allgemeinen früher eintreten. Nach HOLLE-SONNTAG ist wegen der guten Strahlenempfind-

lichkeit bei nicht vollständig verlegter Liquorpassage die Röntgenbestrahlung und zytostatische Behandlung der Operation vorzuziehen. BAILEY, TARLOW u.a. halten Herddosen unter 4500 R für günstig, HELLRIEGEL, ZÜLCH sahen nach hohen Dosen bessere Ergebnisse. KUTTIG empfiehlt, zusätzlich zur Primärtumorbestrahlung mit Herddosen von 5000 bis 6000 R auch den gesamten Rückenmarkverlauf zu bestrahlen.

Unabhängig von der Behandlungsart ist eine Überlebensdauer von mehr als ein bis zwei Jahren selten. Dauerheilungen sind nicht beschrieben.

Tabelle 2: Behandlungsergebnisse verschiedener Autoren

Autoren	Zahl d.Be- strahlten	Durchschnittl.Überlebenszeit in Monaten bei	
		Bestrahlten	Operierten
BAILEY u.CUSHING			8 - 15
BÉCLÈRE			12 - 15
BUCHTALA	8	18	
COCCHI	29	21	13
HARTWEG u.WINCKLER	2	22	
HELLRIEGEL	15	20	
LAMPE u.Mc.INTIRE	25	8-15	
DE JONG	3	4,6	
LOMBARDI	18	35,7	
ZAUNBAUER	22	22	

(zit. nach DE JONG und HARTWEG und WINCKLER)

Die wechselnden Überlebenszeiten beruhen nach HARTWEG und WINCKLER vermutlich auf dem wechselnden Anteil benignerer Großhirnmedulloblastome.

2. Glioblastome: Theoretisch darf das Glioblastom nicht zu den malignen Geschwülsten gerechnet werden, da es nicht metastasiert. Praktisch ist es aber wegen seiner Neigung zu Infiltration und Rezidiv nicht heilbar (HENSCHEN, WALTHER, ZÜLCH).

Tabelle 3: Behandlungsergebnisse verschiedener Autoren

Autoren	Zahl d.Be- strahlten	Durchschnittl.Überlebenszeit in Monaten bei	
		Bestrahlten	Operierten
BAILEY u.CUSHING			12
BUCHTALA	34	7	
COCCHI	48	12	5
HARTWEG u.WINCKLER	26	12	
HELLRIEGEL	71	18	
DE JONG	45	23,3	
LOMBARDI	20	13,4	
ZAUNBAUER	43	11,4	

(zit. nach DE JONG und HARTWEG und WINCKLER)

Bei guten Bestrahlungserfolgen besteht nach HARTWEG und WINCKLER der Verdacht, daß die benignere histologische Abart, das Astroblastom, mit in diese Gruppe gerechnet wurde. Es werden Fälle von fünfjähriger und höherer Überlebenszeit beschrieben (COCCHI, HELLRIEGEL). Nach ZÜLCH aber hat sich bei allen bisherigen Abweichungen von der Regel des unabwendbaren Rezidivs später ein Irrtum in der Klassifikation herausgestellt.

DU MESNIL DE ROCHEMONT hält eine radikale Operation nicht für nötig, "dagegen erreicht man durch eine hochdosierte Strahlentherapie auch bei völlig desolaten, schon bewußtlosen Patienten häufig noch eine gute subjektive Besserung."

Während CUSHING sogar von einer stimulierenden Wirkung der Strahlung spricht, befürworten andere Autoren hohe Strahlendosen zur Erzielung besserer Ergebnisse (BUCHTALA empfiehlt 4500 - 6000 R, PEIRCE, COWE und ELRIDGE ca. 7500 R, HELLRIEGEL fordert massive Dosen (zit. nach HARTWEG und WINCKLER).

Zytostatika führen häufig zu vorübergehender Besserung (HOLLESONNTAG).

3. Astrozytome: Wenn auch die Metastasierung von Astrozytomen sehr selten zu sein scheint - ZÜLCH beobachtete sie nie -, so sind doch wegen der späten klinischen Diagnose diese Tumoren sehr häufig nicht mehr radikal zu erfassen; sie rezidivieren daher in den meisten Fällen (HENSCHEN, DU MESNIL DE ROCHEMONT).

Über die Strahlensensibilität der Astrozytome bestehen in der Literatur divergierende Meinungen: Für strahlenunempfindlich werden sie von Mc WHIRTER, SGALITZER, KAPLAN, SCARCELLA u.a., für strahlenempfindlich von BAILEY, SOSMAN, VAN DESSEL gehalten. Ebenfalls berichteten RÜSKEN, ZAUNBAUER, PEIRCE und BOUCHARD, PATERSON, HELLRIEGEL, COCCHI u.a. (zit. nach HARTWEG u. WINCKLER) über Erfolge der Strahlentherapie.

Überlebenszeiten von mehr als fünf Jahren werden in der Literatur beschrieben (COCCHI, HELLRIEGEL, HARTWEG und WINCKLER). Bei bestimmten fibrillären Astrozytomen scheint Dauerheilung möglich zu sein, normalerweise tritt nach drei bis fünf Jahren das Rezidiv ein (ZÜLCH).

Tabelle 4: Behandlungsergebnisse verschiedener Autoren

Autoren	Zahl d. Be- strahlten	Durchschnittl. Überlebenszeit in Monaten bei	
		Bestrahlten	Operierten
BAILEY u. CUSHING			67 - 68
BÉCLÈRE	36	78 - 86	78 - 86
COCCHI	48	33	21
HARTWEG u. WINCKLER	30	35	
HELLRIEGEL	21	22	
DE JONG	22	49	
LOMBARDI	17	43	
LORENZ	14	12 - 48	
ZAUNBAUER	14	30	

(zit. nach DE JONG und HARTWEG und WINCKLER)

4. Oligodendrogliome: Bei seinem langsamen Wachstum und der geringen Neigung zur Metastasierung kann der Tumor auch ohne Therapie langjährige Überlebenschancen gewährleisten. Allerdings pflegen alle Hirntumoren mit raumverdrängendem Wachstum auf die Dauer klinisch maligne zu werden. Hinzu kommt die Gefahr eines plötzlich einsetzenden starken Wachstums und der Spontanmetastasierung.

Obschon Oligodendrogliome vom Typ her - gut abgegrenzte Tumoren mit reifen Zellen - relativ gut operabel, aber fast strahlenresistent sind, sollte die Nachbestrahlung nicht versäumt werden, denn Rezidive sind auch nach ausgiebigen Resektionen häufig (HOLLE-SONNTAG), normalerweise nach 3 bis 5 Jahren (ZÜLCH). Zudem kann eine Operation eine Totalmetastasierung der gesamten Liquorräume (ZÜLCH) und Malignisierung (HARTWEG und WINCKLER) verursachen.

Tabelle 5: Behandlungsergebnisse verschiedener Autoren

Autoren	Zahl d. Be- strahlten	Durchschnittl. Überlebenszeit in Monaten bei	
		Bestrahlten	Operierten
BAILEY u. CUSHING			66
COCCHI	7	36	
EARNEST	165	91,5	
HARTWEG u. WINCKLER	6	53	
HELLRIEGEL	5	16	
DE JONG	5	54,4	
LOMBARDI	7	34	
LORENZ	5	12 - 48	
ZAUNBAUER	32	34,5	

(zit. nach DE JONG und HARTWEG und WINCKLER)

5. Ependymome: Diese Tumoren gehören zu den bedingt gutartigen Blastomen. Die Lebenserwartung ist nach Sitz des Gewächses und Alter des Ependymomträgers - einzelne Dauerheilungen bei Erwachsenen mit Tumoren im 4. Ventrikel und Seitenventrikel werden beschrieben - verschieden, in jedem Fall aber gering. Das Ependymom

neigt in der Regel, selbst nach totaler Entfernung, innerhalb der nächsten ein bis sechs Jahre zu Rezidiven. Hinzu kommt, daß diese Tumoren auf Grund ihrer Lage mit hoher Operationsmortalität belastet sind und im Gegensatz zu nicht operierten Tumoren häufig eine Metastasierung über den Liquorweg zeigen, wohl durch Abriß von Zotten intra operationem.

ZÜLCH sah nach Bestrahlung niemals ein Aufhalten des Wachstums. RÜSKEN, Mc WHIRTER u.a. führten die von ihnen beobachtete Besserung nach Röntgenbestrahlung auf eine Einschränkung der Liquorzirkulation und weniger auf direkte Tumorbeeinflussung zurück (zit. nach HARTWEG und WINCKLER). Die durchschnittliche Überlebenszeit nach der Operation beträgt nach BAILEY und CUSHING 32 Monate. COCCHI beobachtete bei neun bestrahlten Patienten durchschnittliche Überlebenszeiten von 42 Monaten.

6. Plexuspapillome: Über die Wachstumsdauer dieser Tumoren gibt es keine verlässlichen Angaben. Die an sich gute Prognose nach operativer Exstirpation wird getrübt durch die häufige Kontraindikation auf Grund der Lokalisation des Tumors, die Gefahr der Abrißmetastasen im Liquorsystem und der Rezidive.

Plexuspapillome haben wahrscheinlich eine starke Empfindlichkeit gegenüber Röntgenstrahlen.

In der Literatur sind Überlebenszeiten von 8 bis 16 Jahren beschrieben (ZÜLCH). Dauerheilungen sind möglich (ZÜLCH).

V. Ergebnisse der Telekobalttherapie in der Strahlenklinik JANKER

1. Zur Klinik des eigenen Patientengutes

In einem Zeitraum von viereinhalb Jahren, zwischen Februar 1958 und November 1962, kamen in der Strahlenklinik JANKER, Bonn, 177 Kranke mit der Diagnose Hirntumor zur Behandlung. Ein großer Teil

der Fälle konnte auf Grund der histologischen Beschaffenheit des Tumors oder des angewandten Bestrahlungsmodus in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. Es verblieben 100 Erkrankte, die sich in zwei Gruppen aufteilen lassen:

bei 48 Fällen konnte der Hirntumor klinisch und bei

52 Fällen außerdem durch Gewebsentnahme histologisch gesichert werden.

Die Verteilung der Gesamtfälle, der klinisch gesicherten und der histologisch bestätigten Fälle auf die einzelnen Beobachtungsphasen zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 6: Anzahl der Beobachteten pro Beobachtungszeitraum (BZ)

BZ Jahre	Gesamtzahl der Fälle	klinisch gesichert	histologisch bestätigt
1/2	100	48	52
1	100	48	52
2	91	42	49
3	71	34	37
4	52	26	26
5	31	18	13

Die erste Gruppe, die der k l i n i s c h g e s i c h e r t e n Tumoren, rekrutiert sich aus Personen, deren Tumor auf Grund seines Sitzes oder seiner räumlichen Ausdehnung als inoperabel galt. Die Diagnose konnte durch die typischen Hirntumorsymptome gestellt werden.

Die Tabelle 7 (s.S.50) zeigt unter anderem, daß das Verhältnis der männlichen zu den weiblichen Erkrankten wie 30 : 18 ist.

In der Gruppe der inoperablen Fälle liegen in 11 Fällen die Tumoren im 3.Ventrikel.

Bei 16 Patienten geht der Bestrahlung eine Torkildsen'sche Entlastungsdrainage voraus.

In der Mehrzahl der Fälle werden innerhalb einer Serie 3500 - 5000

R H.D. appliziert.

In vier Fällen muß die Behandlung mit Rücksicht auf zunehmenden Kräfteverfall des Patienten noch unter 1000 R vorzeitig abgebrochen werden.

Viermal werden zwei Bestrahlungsserien mit insgesamt ca. 8000 bis 9000 R durchgeführt.

Zweimal kommen drei Serien mit insgesamt 10 000 bis 15 000 R H.D. zur Anwendung (vgl. Tabelle 8, S. 51).

Tabelle 7: Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankten in der Gruppe der klinisch gesicherten Hirntumoren

Alter (Jahrzehnt)	Erkrankte männlich	Erkrankte weiblich	Erkrankte insgesamt
1.	2	2	4
2.	4	4	8
3.	2	3	5
4.	5	-	5
5.	5	2	7
6.	6	4	10
7.	5	2	7
8.	1	1	2
1.-8.	30	18	48

Die überwiegende Mehrheit der zweiten Gruppe, die der h i s t o - l o g i s c h b e s t ä t i g t e n Tumoren, wurde in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn, Direktor: Prof. Dr. RÖTTGEN, operiert.

In 47 Fällen wird die Geschwulst im Gesunden exstirpiert. In drei Fällen kann nur teilreseziert, in zwei Fällen nur punktiert werden.

Bei 19 Patienten findet die Bestrahlung unmittelbar im Anschluß an die Operation statt, d.h. innerhalb des ersten bis zweiten Monats post operationem; es wird also eine kombinierte Behandlung des Primärtumors durchgeführt. In 28 Fällen werden Rezidive bestrahlt, die Monate bis Jahre nach der Totalexstirpation des Primärtumors aufgetreten sind.

Tabelle 8: 48 Fälle von klinisch gesichertem Hirntumor

Aufnahme- nummer	Alter Jahre +)	Geschlecht	HD R	Serien	BZa +)	ÜZ +) in Monaten
45 465	64	männl.	63o	1	1	1
45 223	5	weibl.	182o	1	1	21
45 175	54	weibl.	42oo	1	1	1
44 933	39	männl.	413o	1	1	5
44 946	64	weibl.	3o8o	1	1	1
44 826	6o	männl.	42oo	1	1	17
44 635	38	männl.	4o4o	1	2	22
44 268	5o	männl.	42oo	1	2	6
43 911	46	weibl.	34oo	1	2	1
43 811	28	weibl.	42oo	1	2	27
43 557	18	weibl.	544o	1	2	28
43 o23	11	weibl.	36o5	1	2	3o
42 697	21	männl.	413o	1	2	2
41 875	41	männl.	8815	2	3	12
4o 342	74	weibl.	7oo	1	3	-
41 751	61	männl.	5oo5	1	3	6
41 676	12	weibl.	434o	1	3	38
41 46o	19	männl.	42oo	1	3	4o
41 478	7o	männl.	483o	1	3	12 $\pm$ 6
4o 994	62	männl.	35oo	1	3	4o
4o 8o7	14	männl.	43o5	1	3	45
4o 332	51	männl.	54oo	1	3	5
38 768	28	weibl.	28o	1	4	-
4o o27	64	weibl.	434o	1	4	3
39 225	7	männl.	5o4o	1	4	51
39 188	46	männl.	686o	1	4	2
39 126	58	weibl.	378o	1	4	1o
38 989	38	männl.	847o	2	4	14
38 551	49	weibl.	413o	1	4	53
38 o97	48	männl.	462o	1	5	57
37 625	56	männl.	64o	1	5	-
37 9o1	19	männl.	539o	1	5	56

Fortsetzung Tabelle 8:

Aufnahme- nummer	Alter Jahre +)	Geschlecht	HD R	Serien	BZa +)	ÜZ +) in Monaten
37 459	45	männl.	10710	3	5	6
37 441	22	männl.	7350	1	5	60
38 367	51	weibl.	3340	1	5	51
37 425	36	männl.	4250	1	5	30
37 285	62	männl.	15160	3	5	11
37 194	58	männl.	4795	1	5	8
35 907	57	männl.	4070	1	5	5
36 414	19	weibl.	4000	1	5	66
35 957	19	männl.	3690	1	5	71
35 995	51	männl.	8200	2	5	30
35 783	24	weibl.	3800	1	5	72
35 898	7	männl.	4450	1	5	72
35 562	51	weibl.	5305	1	5	17
35 214	7	weibl.	2800	1	5	74
35 194	40	männl.	2375	1	5	24
40 287	36	männl.	8935	2	4	42

Abkürzungen siehe VII.

+) Diese Angaben beziehen sich auf den ersten Bestrahlungstag.

Innerhalb der Gruppe der histologisch bestätigten Hirntumoren werden behandelt:

Zwei Fälle von Medulloblastom

Tabelle 9: Untersuchte Medulloblastome

Aufnahme- nummer	Alter Jahre +)	Ge- schlecht	Zeit- raum p.o. i.Mon. +)	HD R	Serien	BZa ⁺)	Ü.Z. in Mon. +)
35 642	18	männl.	1	7750	2	5	31
41 227	12	weibl.	1	9380	2	3	25

+) Diese Angaben beziehen sich auf den ersten Bestrahlungstag.
(Abkürzungen s. VII.)

Bei beiden Patienten handelt es sich um Kombinationsbehandlungen, da die Bestrahlung unmittelbar der Operation folgt. In zwei Serien werden Herddosen von 7750 bzw. 9380 R gegeben. Die Patienten überleben den Tag der ersten Bestrahlung um 31 bzw. 25 Monate.

Es fällt auf, daß das Alter der beiden behandelten Patienten sich mit dem in der Literatur beschriebenen Prädilektionsalter deckt.

27 Fälle von Glioblastom

(vgl. Tabelle 10, S.54)

In 17 Fällen handelt es sich um Rezidive, die 1 bis 18 Monate post operationem bestrahlt wurden (in zwei Fällen ließ sich allerdings der Zeitraum zwischen Operation und Bestrahlung nicht genau bestimmen; er war größer als 3 bzw. 17 Monate).

Bei 9 Erkrankungen wurde eine kombinierte Behandlung durchgeführt. In einem Fall kam der Patient unmittelbar nach einer Teilresektion zur Bestrahlung.

In der Norm liegen die Bestrahlungsdosen (H.D.) zwischen ca. 4000 und 5500 R in einer Serie.

In vier Fällen werden in zwei Serien zwischen 6000 und 8000 R appliziert.

Bei drei Patienten mußte mit Rücksicht auf den Allgemeinzustand die Bestrahlung frühzeitig abgebrochen werden.

Vier Kranke kommen innerhalb des ersten Monats ad exitum letalis, 22 Kranke überleben den ersten Bestrahlungstag 1 bis 15 Monate, 1 Patient lebt noch nach fünf Jahren.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der behandelten Patienten ist, bezogen auf den ersten Bestrahlungstag, 7,85 Monate, bezogen auf den Operationstag 12,1 Monate. Der letzte Wert dürfte noch günstiger sein, da in zwei Fällen anamnestisch nur Mindestwerte geklärt werden konnten.

Tabelle 10: 27 Fälle von Glioblastom

Aufnahme- nummer	Alter Jahre)	Ge- schlecht	Zeit- raum p.op. i.Mon.)	Rezi- div)	H.D. R	Se- rien	BZa) o)	Ü.Z.in Mon- aten)
45 543	32	männl.	8	+	4900	1	1(2)	11
44 129	36	männl.	4	+	140	1	2	--
33 455	38	weibl.	-	-	8260	2	2	10
44 457	48	männl.	-	-	3200	1	2	5
43 156	59	weibl.	5	+	3920	1	2(3)	6
42 430	47	weibl.	4	+	4200	1	2(3)	6
41 696	10	weibl.	22	+	4200	1	3(5)	4
42 103	62	männl.	4	+	5040	1	3	6
41 554	58	männl.	9	+	5040	1	3(4)	6
39 101	51	weibl.	-	-	4900	1	4	1
40 963	51	männl.	2	+	5400	1	3	5
40 286	62	männl.	1	-	5530	1	4	8
39 217	52	männl.	2	-	5040	1	4	5
38 615	48	männl.	3	+	6930	1	4(5)	5
38 629	53	männl.	11	+	3010	1	4(5)	2
38 269	41	männl.	1	-	4620	1	4(5)	19
38 523	21	männl.	1	+	6335	2	4	10
38 467	52	männl.	3	+	5530	1	4(5)	1
38 318	51	männl.	3	+	2030	1	4(5)	--
38 083	48	weibl.	23 ± 6	+	4270	1	5	15
37 399	41	männl.	6	+	350	1	5	--
37 684	46	weibl.	9 ± 6	+	5530	1	5	60
37 658	56	weibl.	2	-	5110	1	5	6
36 994	57	weibl.	-	-	5950	2	5	7
36 859	52	männl.	-	-	2650	1	5	--
35 965	58	weibl.	18	+	8085	2	5	11
35 561	26	weibl.	-++)	-	5305	1	5	3

Abkürzungen siehe VII.

+) Diese Angaben beziehen sich auf den ersten Bestrahlungstag.

++) Teilresektion

o) Die Angaben in Klammern beziehen sich auf den Operationstag.

Tabelle 11: Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankten in der Gruppe der Glioblastome

Alter (Jahrzehnt)	Erkrankte männlich	Erkrankte weiblich	Erkrankte insgesamt
1.	-	-	-
2.	-	1	1
3.	1	1	2
4.	2	1	3
5.	4	3	7
6.	7	5	12
7.	2	-	2
1.-7.	16	11	27

Der Altersgipfel um das 50. Jahr und das Überwiegen der männlichen Patienten decken sich mit den Angaben in der Literatur.

16 Fälle von Astrozytom

In zwei Fällen handelt es sich um protoplasmatische Astrozytome, in zwei weiteren Fällen um maligne Astrozytome. Die anderen Tumoren waren nicht näher differenziert.

Bei zehn Patienten wurden Rezidive bestrahlt, bei einem Patienten fand die Strahlentherapie mehr als 72 Monate nach einer Teilresektion statt.

In fünf Fällen wurde eine kombinierte Behandlung durchgeführt.

Der Altersgipfel um das 50. Jahr und das Überwiegen der männlichen Erkrankten decken sich mit den Angaben in der Literatur.

Die applizierten Herddosen liegen in der Norm zwischen 4000 und 5500 R bei einer Serie; in einem Fall werden innerhalb zweier Serien 7160 R H.D., in einem anderen Fall innerhalb dreier Serien 8940 R H.D. gegeben. In fünf Fällen muß die Strahlenbehandlung mit Rücksicht auf den zunehmenden Kräfteverfall des Patienten vorzeitig abgebrochen werden.

Drei Patienten starben innerhalb des ersten Monats nach Bestrahlungsbeginn, 13 Patienten überleben diesen Zeitraum um 1 bis 42 Mo-

nate.

Tabelle 12: Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankten in der Gruppe der Astrozytome

Alter (Jahrzehnt)	Erkrankte männlich	Erkrankte weiblich	Erkrankte insgesamt
1.	-	-	-
2.	1	-	1
3.	3	-	3
4.	1	2	3
5.	4	5	9
6.	-	-	-
1.-6.	9	7	16

Die durchschnittliche Überlebenszeit, bezogen auf den ersten Bestrahlungstag, ist 10,6 Monate, bezogen auf den Operationstag 28,5 Monate.

Auch hier dürfte der letzte Wert günstiger liegen, da in vier Fällen nur Mindestwerte angegeben werden konnten, in einem Fall die Zeit zwischen Operation und Bestrahlung gar nicht zu ermitteln war und gleich Null gesetzt wurde. (Tabelle 13 s.S.57)

Zwei Fälle von Oligodendrogliom

Drei Fälle von Ependymom

Ein Fall von Plexuspapillom und

ein nicht näher differenzierter Fall von "Gliom"

(Tabelle 14, s.S. 58)

Abgesehen von dem "Gliom" liegen die Erkrankungen jeweils in den in der Literatur als typisch beschriebenen Altersstufen.

Beide an Oligodendrogliom Erkrankte erhalten innerhalb einer Kombinationsbehandlung Herddosen um 4500 R, sie leben beschwerdefrei nach zwei bzw. fünf Jahren. Hinsichtlich der Histologie muß hinzugefügt werden, daß es sich um nicht sicher zu definierende Oligo-

dendroglione handelt, sondern daß evtl. auch ein globuliformes Glioblastom im ersten Fall bzw. ein Ependymom im zweiten Fall vorliegen könnten. ,

Tabelle 13: 16 Fälle von Astrozytom

Aufnahme- nummer	Alter Jahre +)	Ge- schlecht	Zeit- raum p.op. i.Mon. +)	Rezi- div +)	H.D. R	Se- rien	BZa +) o)	Ü.Z. in Monaten +)
44 819	38	weibl.	54 $\pm$ 6	+	2800	1	1(5)	8
45 188	49	männl.	78 $\pm$ 6 ⁺⁺⁾	-	1240	1	1(5)	-
44 367	41	weibl.	46 $\pm$ 6	+	4200	1	2(5)	24
43 079	47	männl.	--	-	5400	1	2	8
42 753	44	weibl.	1	-	4040	1	2	33
42 474	43	weibl.	60 $\pm$ 6	+	4200	1	2(5)	5
42 370	27	männl.	12	+	4480	1	2(3)	1
41 156	42	weibl.	14	+	700	1	3(4)	-
42 245	44	weibl.	2	+	1050	1	3	-
41 551	25	männl.	3	+	8940	3	3	24
40 091	33	männl.	1	-	5530	1	4	6
39 352	46	männl.	-	-	5440	1	4	5
38 997	45	männl.	12	+	5840	1	4(5)	2
38 248	39	weibl.	?	+	4585	1	4	9
36 745	11	männl.	1	-	2150	1	5	3
35 753	29	männl.	2	+	7160	2	5	42

Abkürzungen siehe VII.

- +) Diese Angaben beziehen sich auf den ersten Bestrahlungstag.
- o) Die Angaben in Klammern beziehen sich auf den Operationstag.
- ++) Teilresektion

Drei Patienten mit Ependymomen erhalten Herddosen zwischen 3800 und 4300 R. Bei dem ersten Kranken findet die Bestrahlung nach einer Gewebsentnahme aus einem inoperablen Tumor im Sellabereich statt, er lebt nach 26 Monaten beschwerdefrei. Bei dem zweiten Patienten wird eine Kombinationsbehandlung durchgeführt, die er um acht Monate überlebt. Der dritte Fall stellt eine Rezidivbestrah-

lung mehr als sieben Monate nach der Operation dar; der Patient lebt noch sieben Monate.

Tabelle 14:

Aufnahme- nummer	Alter Jahre +)	Ge- schlecht	Zeit- raum p.op. i.Mon. +)	Rezi- div +)	H.D. R	Se- rien	Ü.Z. in Monaten +)
O l i g o d e n d r o g l i o m e							
43 734	15	männl.	-	-	4690	1	27
36 814	46	männl.	1	-	4500	1	63
E p e n d y m o m e							
43 917	18	weibl.	?(Gewebs- entnahme)	-	4130	1	26
44 084	47	männl.	-	-	3780	1	8
40 471	7	männl.	13 ± 6	+	4270	1	7
P l e x u s p a p i l l o m							
35 201	10	männl.	-(Gewebs- entnahme)	-	1035	1	-
G l i o m							
41 052	31	männl.	-(Teil- resek- tion)	-	4200	1	42

+) Diese Angaben beziehen sich auf den ersten Tag der Bestrahlungstherapie. Abkürzungen siehe VII.

Das Plexuspapillom eines zehn Jahre alten männlichen Patienten ist wegen seines Sitzes in der Medulla inoperabel. Die Strahlenbehandlung muß wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Kranken vorzeitig abgebrochen werden. Das Kind stirbt innerhalb des ersten Monats.

An einem nur als "Gliom" charakterisierten Tumor wurde nach Teilresektion eine Bestrahlung mit 4200 R durchgeführt. Der Patient lebt nach dreijähriger Beobachtungszeit auf Grund seiner Erkan-

kung oder deren Folgen in einer Heilanstalt.

2. Therapieform

Bei der Bestrahlung, die mit dem Gammatrongerät der Siemens-Reinigerwerke ausgeführt wird, handelt es sich um eine gezielte Herdbestrahlung von verschiedenen Feldern aus.

Die Zahl der Felder wird dem Einzelfall angepaßt; im allgemeinen sind es aber zwei symmetrische Felder, bei Spezialeinstellungen eventuell mit einem zusätzlichen Feld. Die Feldgröße beträgt in Abhängigkeit von der Tumorgröße zwischen 50 und 150 cm². Zu Beginn wird eine Einzeldosis von 50 R gegeben und bis auf 200 R pro die gesteigert. In der Regel sollen bei wechselnden Feldern 4500 R H.D. erreicht werden. Abweichende Werte ergeben sich im Einzelfall durch den Allgemeinzustand des Bestrahlten und das Stadium des Tumors.

Der FHA mißt ca. 60 cm. Die Bestrahlungszeit beträgt einige Minuten.

Normalerweise wird eine Strahlenserie gegeben; 2. und 3. Serien werden nur nach rezidivierenden Hirntumoren durchgeführt.

Zur Strahlentherapie gehört die stationäre Behandlung, in deren Mittelpunkt dehydrierende Maßnahmen stehen. Im allgemeinen wird sechs Tage lang entwässert mit Harnstoff-Infusionen, 40 %iger Dextrose mit Euphyllin oder Lasix oder ähnlichem. Am 7. Tag wird bewässert: bei Bewußtseinsgetrübten mit Infusionen, in der Norm aber mit einem Teestoß von 1 1/2 Liter.

Zytostatika finden bei der Hirntumorthherapie keine Verwendung.

3. Tabellarische Auswertung

Als Kriterium für den Wirkungsgrad der angewandten Telekobalttherapie wurde die Überlebensrate (Ü) gewählt. Sie ergibt sich aus dem Verhältnis der Anzahl der Beobachteten zur Anzahl der Überle-

benden nach Ablauf eines bestimmten Zeitraumes, der sogenannten Beobachtungszeit (BZ). Die Beobachtungszeit wird einerseits begrenzt durch den Behandlungsbeginn (erster Tag der Kobaltstrahlentherapie oder Operationstag), andererseits durch den als Begrenzung der Untersuchung gesetzten Stichtag, den 1. Juni 1964. Infolgedessen konnten einige Patienten länger als sechs Jahre, andere nur ein Jahr und sieben Monate beobachtet werden, je nach ihrer Einweisung. Bei der Bearbeitung wurde nach einem halben, nach einem Jahr, nach zwei, drei, vier und fünf Jahren Beobachtungszeit bei verschiedenen Gruppierungen der Fälle die Überlebensrate errechnet.

Mit Hilfe der in der Klinik vorliegenden Krankenakten, durch Anfragen bei den Patienten selbst, deren Angehörigen, dem behandelnden Arzt und den Einwohnermeldeämtern wurde versucht, eine möglichst genaue Katamnese zu erheben.

Für die Beurteilung der Therapie stellen die Überlebensraten nach $\frac{1}{2}$ bis 5 Jahren wichtige Werte dar, da sie die Leistungsfähigkeit von Methoden in der Tumorbearbeitung vergleichen lassen. Unter dem Ausdruck "Überlebenszeit" versteht man das Überleben eines Zeitraumes ohne Rücksicht auf den Gesundheitszustand des Beobachteten oder ein eventuell gebildetes Rezidiv bzw. zweiten Primärtumor. Von "absoluter Überlebensrate" spricht man dann, wenn der Berechnung alle beobachteten Fälle, d.h. auch die, deren Behandlung nicht zu Ende geführt werden konnte, und die interkurrent gestorben sind, zugrunde liegen. Verschollene gelten als gestorben.

Bei der Berechnung der "relativen Überlebensrate" werden die "sicher Lebenden" den "sicher an Hirntumor Gestorbenen" gegenübergestellt, unter Ausklammerung der Verschollenen, der sicher interkurrent Gestorbenen und der nur mit Wahrscheinlichkeit an Hirntumor Gestorbenen.

Um einen Vergleich mit den in der Literatur üblichen Angaben über die durchschnittliche Überlebenszeit in Monaten anstellen zu können, wurde die durchschnittliche Überlebenszeit für die Gruppen der Glioblastome und Astrozytome zusätzlich berechnet.

Hierbei handelt es sich möglicherweise um einen methodischen Irrtum, der sich aus einer Fehlinterpretation von statistischen Aussagen ergeben kann:

In der vorliegenden Arbeit wurde grundsätzlich die Argumentation auf die Überlebensrate von beobachteten Fällen gestützt: Von 100 Fällen, die mehr als ein halbes Jahr hätten beobachtet werden können, weil ihre Einweisung länger als ein halbes Jahr zurückliegt, leben 64, d.h. die einhalbjährige Überlebensrate beträgt 64 %. Diese Aussage ist und bleibt unumstößlich gültig, unabhängig vom Zeitpunkt der erstellten Statistik. Gleichzeitig kann eine derartige tabellarische Erfassung jederzeit zu einer Sammelstatistik erweitert werden, sowohl durch neu hinzukommende Fälle als auch durch anderenorts erhobene Statistiken.

Die Berechnung einer "mittleren Überlebenszeit" dagegen ist immer abhängig von dem Zeitpunkt, an dem die Statistik erstellt wurde, daher unbegründbar und willkürlich, vor allem aber einer stets Veränderlichen unterworfen.

Ein Beispiel: Drei Patienten kommen am 1.1.1964 zur Einweisung. Der erste stirbt nach drei Monaten, der zweite nach sechs Monaten, der dritte lebt.

Eine Auswertung am 1.1.1966 ergibt eine "mittlere Überlebenszeit" von 11 Monaten ($3 + 6 + 24 = 33 : 3 = 11$). Wertet man dagegen am 1.1.1965 aus, so erhält man eine "mittlere Überlebenszeit" von 7 Monaten ($3 + 6 + 12 = 21 : 3 = 7$). Das prognostische Substrat aus den drei Krankheitsverläufen erfährt mit den unterschiedlichen Überlebenszeiten von 11 bzw. 7 Monaten eine völlige Entstellung. Die Aussage, daß die mittlere Lebenserwartung 11 oder 7 Monate beträgt, ist nicht stichhaltig.

Demgegenüber zeigt die Anlage der "Überlebens r a t e"
am 1.1.1965:

BZ in Jahren	Beobachtete	Lebende	Gestorbene	Überlebensrate
1/2	3	1	2	33 %
1	3	1	2	33 %

am 1.1.1966: (nur eine Ergänzung)

1/2	3	1	2	33 %
1	3	1	2	33 %
2	3	1	2	33 %

Die Aussage, daß die Chance einer einjährigen Überlebenszeit 33 % beträgt, ist stichhaltig.

Ein Vergleich von "mittleren Überlebenszeiten" verschiedener Statistiken ist daher nur erlaubt, wenn die "mittlere mögliche Beobachtungszeit" zwischen diesen Statistiken errechnet, angegeben und identisch ist. Unter "möglicher Beobachtungszeit" ist der Zeitraum zu verstehen, der vom Einweisungstag bis zum Stichtag der Untersuchung vergangen ist. Die Summe der Zeiten aller Patienten dividiert durch die Anzahl der Patienten ergibt die "mittlere mögliche Beobachtungszeit". Das heißt im vorgenannten Beispiel der drei Patienten, eingewiesen am 1.1.1964 (der erste stirbt nach drei, der zweite nach sechs Monaten, der dritte lebt), ausgewertet am 1.1.1965, beträgt die "mittlere mögliche Beobachtungszeit" 12 Monate ($12 + 12 + 12 = 36 : 3 = 12$), bzw. ausgewertet am 1.1.1966 die "mittlere mögliche Beobachtungszeit" 24 Monate.

Da in der Literatur die "mittlere mögliche Beobachtungszeit" nie angegeben wird, sind weder Vergleiche mit anderen Statistiken möglich, noch die dort gewonnenen Aussagen aus Vergleichen zwischen einzelnen Untergruppen der Statistiken (Aufschlüsselungen) gesichert.

Mittlere Überlebenszeiten stellen nur dann eine geeignete Form der Berechnung dar, wenn alle Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung gestorben sind.

Im folgenden werden die Überlebensraten für die gesamte Zahl der Fälle und für ausgewählte Einzelgruppen des Krankengutes berechnet.

Absolute Überlebensrate der Gesamtzahl der Fälle bezogen auf den ersten Bestrahlungstag

Tabelle 15:

BZa	Bb	S+	Ht+	?HT?	I+	Vsch.	Lb.	Üa in %
1/2	100	36	29	7	-	-	64	64
1	100	57	37	19	1	1	42	42
2	91	56	37	17	2	1	34	37
3	71	50	33	16	1	1	20	28
4	52	40	25	14	1	-	12	23
5	31	22	12	9	1	-	9	29

(Abkürzungen siehe VII.)

An den Anfang der statistischen Untersuchung wird die Gesamtzahl der beobachteten Fälle gestellt. Sie setzt sich zusammen aus 48 klinisch diagnostizierten und 52 histologisch bestätigten Hirntumoren. Es wird die absolute Überlebensrate (Üa) berechnet.

Ein Jahr werden 100 Patienten beobachtet, von denen nach einem halben Jahr 36 gestorben sind; Üa = 64 %. Nach einem Jahr sind 57 Personen gestorben bei einer Üa von 42 %. Von 91 Beobachteten überleben die Zweijahresgrenze 34 Patienten; Üa = 37 %. Nach drei Jahren leben von 71 Beobachteten noch 20; Üa = 28 %. Vier Jahre werden 52 Patienten beobachtet, es überleben 12; Üa = 23 %. Die Beobachtungszeit von fünf Jahren schließlich überleben 9 von 31 Personen; die für diesen Zeitraum errechnete Üa ist 29 %.

Absolute Überlebensrate der Gesamtzahl der Fälle bezogen auf den
Behandlungsbeginn (Operation oder 1.Bestrahlungstag)

Tabelle 16:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	100	77	23	77
1	100	54	46	54
2	94	41	53	44
3	77	25	52	32
4	58	16	42	28
5	40	13	27	33

(Abkürzungen siehe VII.)

Da der Behandlungsbeginn bei einer Reihe der operierten Patienten erheblich von dem ersten Tag der Bestrahlung abweicht, wurde in dieser Tabelle die Berechnung allein auf den Behandlungsbeginn (Operation oder 1.Bestrahlungstag) bezogen.

100 Patienten werden mindestens ein Jahr beobachtet, die Üa nach dem 1.Halbjahr ist = 77 %, nach dem 2.Halbjahr 54 %. Nach zweijähriger Beobachtungszeit leben von 94 Beobachteten 41 Patienten; Üa = 44 %. Nach 3 Jahren ist bei 77 Beobachteten die Üa = 32 % und nach vier Jahren bei 58 Beobachteten = 28 %. 5 Jahre lang werden 40 Personen beobachtet, 13 überleben, die Üa ist = 33 %.

Relative Überlebensrate der Gesamtzahl der Fälle unter Ausklammerung der sicher interkurrent Gestorbenen, der nur wahrscheinlich an Hirntumor Verstorbenen und der Verschollenen, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 17:

BZa	Üb	Ht+	Lb	Ür in %
1/2	93	29	64	69
1	80	37	42	52,5
2	71	37	34	48
3	53	33	20	38
4	37	25	12	32
5	21	12	9	43

(Abkürzungen siehe VII.)

In der Berechnung werden 34 Fälle von klinisch gesicherten und 38 Fälle von histologisch bestätigten Hirntumoren berücksichtigt, die nach Abschluß der Untersuchung entweder leben oder eindeutig an ihrer hier behandelten Erkrankung gestorben sind.

93 Patienten werden ein halbes Jahr beobachtet, 29 sterben innerhalb dieses Zeitraumes; Ür = 69 %. Von 80 Beobachteten sterben 37 innerhalb des 2. Halbjahres; Ür = 52,5 %. Von 71 Patienten leben nach zwei Jahren 34 bei einer Ür von 48 %. Drei Jahre leben von 53 Beobachteten 20, so daß sich eine Ür von 38 % ergibt. Vier Jahre lang werden 37 Patienten beobachtet; Ür = 32 %. Von 21 fünf Jahre lang Beobachteten überleben 9 diesen Zeitraum; die Ür ist 43 %.

Absolute Überlebensrate der Gesamtzahl der Fälle mit einer Herddosis größer als 1000 R, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 18:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	93	64	29	69
1	93	42	50	45
2	85	34	50	40
3	66	20	45	30
4	49	12	37	24
5	29	9	20	31

(Abkürzungen siehe VII.)

Sieben Patienten wurden nur mit einer H.D. unter 1000 R bestrahlt. Bei jedem von ihnen mußte die Bestrahlung früher als beabsichtigt abgebrochen werden, weil der Allgemeinzustand (Kachexie, Hirnschwellung ...) diese Therapie nicht mehr erlaubte (s. Tabelle 30). Wenn die Gesamtzahl der Fälle um diese Patienten bereinigt wird, ergeben sich folgende Überlebensraten:

93 Personen werden mindestens ein Jahr beobachtet, davon sterben im 1. Halbjahr 29, im 2. Halbjahr 50, so daß die Üa = 69 % bzw. = 45 % ist. Von den 85 zwei Jahre lang Beobachteten leben nach diesem Zeitraum noch 34; Üa = 40 %. 20 Überlebende von 66 drei Jahre lang Beobachteten ergeben eine Üa von 30 %. Nach vier Jahren leben von 49 Patienten noch 12; die Üa ist = 24 %. Einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren überleben von 29 Beobachteten 9 Personen; Üa = 31 %.

Absolute Überlebensrate der histologisch bestätigten Fälle, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 19:

B2a	Bb	S+	HT+	?HT+	I+	Lb	Vsch.	Üa in %
1/2	52	23	21	2	-	29	-	56
1	52	38	26	11	1	14	-	27
2	49	38	26	11	1	11	-	22
3	37	33	22	11	-	4	-	11
4	26	24	17	7	-	2	-	8
5	13	11	7	4	-	2	-	15

(Abkürzungen siehe VII.)

Der Patientenkreis, der mindestens ein Jahr beobachtet werden kann, umfaßt in der Gruppe der histologisch bestätigten Hirntumoren 52 Personen. Hiervon leben nach einem halben Jahr noch 29, nach einem Jahr noch 14, die Üa ergibt 56 % bzw. 27 %. Die Zweijahresgrenze überleben von 49 Beobachteten 11; die Üa = 22 %. Nach drei Jahren leben von 37 Beobachteten noch 4; die Üa = 11 %. Nach vier Jahren ergibt sich eine Üa von 8 % bei 26 Beobachteten und 2 Überlebenden. Die Üa für den Zeitraum von fünf Jahren ist bei 13 überwachten Patienten, von denen 11 sterben, = 15 %.

Relative Überlebensrate der histologisch bestätigten Fälle unter Ausklammerung der interkurrent Gestorbenen, der nur wahrscheinlich an Hirntumor Gestorbenen und der Verschollenen, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 2o:

BZa	Bb	HT+	Lb	Ür in %
1/2	50	21	29	58
1	40	26	14	35
2	37	26	11	30
3	26	22	4	15
4	19	17	2	10,5
5	9	7	2	22

(Abkürzungen siehe VII.)

Mindestens 1/2 Jahr werden 50 Patienten beobachtet, 29 überleben diesen Zeitraum (Ür = 58 %), 14 von 40 Beobachteten überleben das 2. Halbjahr (Ür = 35 %). Nach zwei Jahren leben von 37 Beobachteten 11 Personen; Ür = 30 %. Für einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren ist bei 26 Beobachteten und 4 Überlebenden die Ür = 15 %. Vier Jahre lang werden 19 Personen überwacht, 2 überleben; die Ür = 10,5 %. Von den 9 fünf Jahre Beobachteten überleben 2 Patienten bei einer Ür von 22 %.

Absolute Überlebensrate der histologisch bestätigten Fälle, bezogen auf den Operationstag (abzüglich zweier Fälle mit unbekanntem Operationstag)

Tabelle 21:

BZa	Bb	S+	Lb	Üa in %
1/2	50	10	40	80
1	50	26	24	48
2	50	34	16	32
3	41	32	9	22
4	31	25	6	19
5	22	16	6	27

(Abkürzungen siehe VII.)

Es handelt sich in dieser Tabelle um 46 Fälle mit total exstirpierten Tumoren und 4 Fälle mit teilresezierten bzw. punktierten Tumoren.

50 Patienten werden mindestens zwei Jahre beobachtet; die Üa nach 1/2 Jahr = 80 %, nach 1 Jahr = 48 % und nach zwei Jahren = 32 %. Von 41 drei Jahre Beobachteten leben 9 bei einer Üa von 22 %. Nach vier Jahren sind von 31 Beobachteten 25 gestorben; Üa = 19 %. Nach fünf Jahren leben von 22 Beobachteten noch 6; Üa = 27 %.

Absolute Überlebensrate der Fälle von Rezidiv-Hirntumor, bezogen auf den 1.Bestrahlungstag

Tabelle 22:

BZa	Bb	S+	Lb	Üa in %
1/2	28	14	14	50
1	28	23	5	18
2	26	22	4	15
3	18	16	2	11
4	12	11	1	8
5	4	3	1	25

(Abkürzungen siehe VII.)

In dieser Berechnung sind diejenigen Fälle berücksichtigt, die nach erfolgter Totalexstirpation des Primärtumors und anschließend gebildetem Rezidiv innerhalb von 2 bis 9 Monaten post operationem (mit zwei Ausnahmen von 48 bzw. 60 Monaten p.op.) zur Strahlentherapie kamen.

28 Personen werden mindestens ein Jahr beobachtet, 14 überleben das 1.Halbjahr, 5 das 2.Halbjahr, die Üa ist = 50 % bzw. 18 %. Nach zwei Jahren ist die Üa = 15 % bei 26 Beobachteten und 4 Überlebenden. Nach drei Jahren leben von 18 Patienten noch 2; die Üa = 11 %. Vier Jahre lang lebt von 12 Kranken nur einer; Üa = 8 %. Für einen Beobachtungszeit von fünf Jahren ergibt sich bei 4 Patienten und einem Überlebenden eine Üa von 25 %.

Absolute Überlebensrate der Fälle von Hirntumor, die in unmittelbarem Anschluß an die Totalexstirpation zur Nachbestrahlung kamen (kombinierte Behandlung), bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 23:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	18	12	6	67
1	18	6	12	33
2	18	4	14	22
3	12	1	11	8
4	10	1	9	10
5	5	1	4	20

(Abkürzungen siehe VII.)

Mindestens zwei Jahre werden 18 Kranke beobachtet, es leben nach 1/2 Jahr noch 12 (Üa = 67 %), nach einem Jahr noch 6 (Üa = 33 %), nach zwei Jahren 4 Personen (Üa = 22 %). Drei Jahre werden 12 Patienten beobachtet, einer überlebt; Üa = 8 %. Nach vier Jahren ergibt sich für 10 Beobachtete und 1 Überlebenden eine Üa von 10 %, nach fünf Jahren für 5 Beobachtete und ebenfalls 1 Überlebenden eine Üa von 20 %.

Absolute Überlebensrate der histologisch bestätigten Glioblastome,
bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 24:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	27	14	13	52
1	27	4	23	15
2	26	1	25	4
3	21	1	20	5
4	17	1	16	6
5	8	1	7	13

(Abkürzungen siehe VII.)

Die Glioblastome sind in einer besonderen Tabelle berücksichtigt, da es sich um die größte Gruppe der histologisch klassifizierten Tumoren handelt.

Von 27 Tumorkranken, die mindestens ein Jahr beobachtet werden können, leben nach 1/2 Jahr 14 (Üa = 52 %), nach einem Jahr 4 der Erkrankten (Üa = 15 %). Einen Beobachtungszeitraum von zwei bis mindestens fünf Jahren erlebt nur noch eine Person: So ist die Üa bei 26 Patienten nach zwei Jahren 4 %, bei 21 Patienten nach drei Jahren 5 %, bei 17 Patienten nach vier Jahren 6 % und nach 5 Jahren bei 8 beobachteten Patienten 13 %.

Absolute Überlebensrate der histologisch bestätigten Glioblastome, abzüglich eines teilresezierten Falles von Hirntumor, bezogen auf den Operationstag

Tabelle 25:

BZa	Bb	S+	Lb	Üa in %
1/2	26	6	20	77
1	26	18	8	31
2	26	22	4	15
3	22	20	2	9
4	17	16	1	6
5	13	12	1	8

(Abkürzungen siehe VII.)

26 Patienten werden zwei Jahre beobachtet; Üa nach 1/2 Jahr = 77 %, Üa nach einem Jahr = 31 %, Üa nach zwei Jahren = 15 %. Von 22 drei Jahre lang Beobachteten leben 2; Üa = 9 %. Nach vier Jahren ist bei 17 Beobachteten und 1 Überlebendem die Üa = 6 %, nach fünf Jahren ist bei 13 Beobachteten und 1 Überlebendem die Üa = 8 %.

Absolute Überlebensrate der histologisch bestätigten Astrozytome,
bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 26:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	16	7	9	44
1	16	4	12	25
2	14	4	10	29
3	9	1	8	11
4	6	-	6	0
5	2	-	2	0

(Abkürzungen siehe VII.)

Mindestens ein Jahr werden 16 an Astrozytom Erkrankte beobachtet
hiervon leben nach 1/2 Jahr noch 7 (Üa = 44 %), nach einem Jahr
noch 4 Patienten (Üa = 25 %). Das 2. Beobachtungsjahr überleben
von 14 Beobachteten 4 Patienten; Üa = 29 %. Nach dem dritten
Beobachtungsjahr lebt nur noch 1 Erkrankter; die Üa ist bei 9
Beobachteten = 11 %. Das vierte und fünfte Jahr überleben von
den 6 bzw. 2 Beobachteten keine Patienten; die Üa ist = 0 %.

Absolute Überlebensrate der histologisch bestätigten Astrozytome, abzüglich eines Falles mit unbekanntem Operationsdatum, bezogen auf den 1.Operationstag

Tabelle 27:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	15	13	2	87
1	15	11	4	73
2	15	8	7	53
3	13	5	8	38
4	10	4	6	40
5	6	4	2	67

(Abkürzungen siehe VII.)

15 Patienten werden zwei Jahre lang beobachtet. 13 überleben das 1.Halbjahr (Üa = 87 %), 11 überleben das 2.Halbjahr (Üa = 73 %) und 8 überleben das zweite Jahr (Üa = 53 %). Von 13 drei Jahre lang Beobachteten sterben 8; die Üa = 38 %, vier Jahre lang werden 10 Patienten beobachtet, 6 sterben; die Üa = 40 %. Nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren ist bei 6 Beobachteten und 4 Lebenden die Üa = 67 %.

Absolute Überlebensrate der klinisch gesicherten Fälle, bezogen auf den Behandlungsbeginn (1.Tag der Bestrahlung)

Tabelle 28:

BZa	Bb	S+	HT+	?HT+	I+	Lb	Versch.	Üa in %
1/2	48	13	9	4	-	35	-	73
1	48	19	12	7	-	28	1	58
2	42	18	12	5	1	23	1	55
3	34	17	11	5	1	16	1	47
4	26	16	9	6	1	10	-	38
5	18	11	6	4	1	7	-	39

(Abkürzungen siehe VII.)

Von den mindestens ein Jahr beobachteten 48 Kranken aus der Gruppe der klinisch gesicherten Hirntumoren leben nach 1/2 Jahr 35 (Üa = 73 %), nach einem Jahr 28 Patienten (Üa = 58 %). Die Zweijahresgrenze überleben von 42 solange Beobachteten 23; Üa = 55 %. Nach drei Jahren leben von 34 Patienten 16; Üa = 47 %. 4 Jahre leben von 26 Beobachteten 10 Personen; Üa = 38 %. Fünf Jahre und mehr wurden 18 Personen beobachtet, 7 überleben diesen Zeitraum, so daß die Üa = 39 % ist.

Relative Überlebensrate der klinisch gesicherten Fälle unter Ausklammerung der sicher interkurrent Gestorbenen und der nur wahrscheinlich an Hirntumor Gestorbenen und der Verschollenen, bezogen auf den 1. Behandlungstag

Tabelle 29:

BZa	Bb	Lb	HT+	Ür in %
1/2	44	35	9	80
1	40	28	12	70
2	35	23	12	66
3	27	16	11	59
4	19	10	9	53
5	13	7	6	54

(Abkürzungen siehe VII.)

Für das 1. Halbjahr ergibt sich bei 44 Beobachteten und 35 Lebenden eine Ür von 80 %. Nach einem Jahr leben von 40 Patienten noch 28; Ür = 70 %. Zwei Jahre werden 35 Personen überwacht, von denen 23 überleben; Ür = 66 %. Nach drei Jahren leben von 27 Beobachteten 16; Ür = 59 %. Bei 19 Beobachteten und 10 Überlebenden ist die Ür nach der Vierjahresgrenze = 53 %. Die Ür nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren ist bei 13 Beobachteten und 7 Lebenden = 54 %.

Absolute Überlebensrate der Patienten, bei denen die Bestrahlungstherapie vor Erreichung einer Herddosis von 1000 R abgebrochen werden mußte, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 30:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	7	-	7	0
1	7	-	7	0
2	6	-	6	0
3	5	-	5	0
4	3	-	3	0
5	2	-	2	0

(Abkürzungen siehe VII.)

7 Patienten wurden mit einer Herddosis unter 1000 R bestrahlt. Bei jedem von ihnen mußte die Bestrahlung früher als beabsichtigt abgebrochen werden, weil der Allgemeinzustand diese Therapie nicht mehr erlaubte (siehe Tabelle 18).

Die 7 beobachteten Patienten starben innerhalb des 1. Halbjahres, 6 von ihnen allein während des 1. Monats. Für alle Beobachtungsabschnitte ergibt sich eine Üa von 0 %.

Absolute Überlebensrate der mit einer Herddosis zwischen 1000 R und 3500 R in einer Serie Bestrahlten, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 31:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	14	4	10	29
1	14	4	10	29
2	11	3	8	27
3	9	2	7	22
4	8	1	7	12,5
5	6	1	5	17

(Abkürzungen siehe VII.)

Auch in dieser Gruppe mußte aus den oben erwähnten Gründen in den meisten Fällen die Therapie frühzeitig abgesetzt werden.

Von den 14 Patienten, die mindestens ein Jahr beobachtet werden, sterben innerhalb des 1. Monats 4 Patienten, 6 weitere innerhalb des 1. Halbjahres, kein neuer Patient im 2. Halbjahr. Die Üa nach einem Jahr ist = 29 %. 11 Patienten werden zwei Jahre beobachtet, 3 überleben; die Üa = 27 %. Von 9 drei Jahre lang Beobachteten überleben 2 bei einer Üa von 22 %. 8 Patienten werden vier Jahre beobachtet, einer überlebt; die Üa = 12,5 %. Nach fünf Jahren ist die Üa bei 6 beobachteten Patienten und einem Überlebenden = 17 %.

Absolute Überlebensrate der mit einer Herddosis zwischen 3500 R und 5000 R in einer Serie Bestrahlten, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 32:

BZa	Bb	Lb	S+	Ür in %
1/2	44	33	11	75
1	44	26	18	59
2	39	21	18	54
3	26	13	13	50
4	17	7	10	41
5	10	5	5	50

(Abkürzungen siehe VII.)

44 Patienten werden mindestens ein Jahr beobachtet; die Üa nach 1/2 Jahr = 75 %, nach einem Jahr = 59 %. 39 Patienten werden zwei Jahre beobachtet, 21 überleben; die Üa = 54 %. Von 26 beobachteten Patienten überleben 13 das dritte Jahr; die Üa = 50 %. Von den 17 vier Jahre beobachteten Patienten leben nach diesem Zeitraum noch 7; die Üa = 41 %. Von den 10 fünf Jahre beobachteten Patienten sterben 5; die Üa = 50 %.

Absolute Überlebensrate der mit einer Herddosis über 5000 R in einer Serie Bestrahlten, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 33:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	21	13	8	62
1	21	7	14	33
2	21	5	16	24
3	19	4	15	21
4	14	4	10	29
5	6	2	4	33

(Abkürzungen siehe VII.)

Von den 21 Patienten, die mindestens zwei Jahre beobachtet werden, leben nach 1/2 Jahr 13 (Üa = 62 %), nach einem Jahr 7 (Üa = 33 %), nach zwei Jahren 5 (Üa = 24 %). 19 Patienten werden drei Jahre beobachtet, 4 überleben; Üa = 21 %. Nach dem vierten Beobachtungsjahr ist die Üa = 29 %, bei 14 Beobachteten und 4 Überlebenden. Fünf Jahre werden 6 Patienten beobachtet, 2 überleben diesen Zeitraum, die Üa = 33 %.

Absolute Überlebensrate der in zwei oder drei Serien mit Herddosen zwischen 6000 und 15000 R Bestrahlten, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag

Tabelle 34:

BZa	Bb	Lb	S+	Üa in %
1/2	14	14	-	100
1	14	8	6	57
2	14	6	8	43
3	13	3	10	23
4	10	-	10	0
5	7	-	7	0

(Abkürzungen siehe VII.)

Bei 9 Patienten dieser Berechnung wurden Dosen zwischen 7000 und 9000 R appliziert, 2 Patienten erhielten unter 7000 R, 2 zwischen 9000 und 11000 R und 1 Patient 15160 R.

Von mindestens zwei Jahre beobachteten 14 Patienten überleben alle das 1. Halbjahr ($\bar{U}a = 100\%$), 8 das 1. Jahr ($\bar{U}a = 57\%$), 6 Patienten das zweite Jahr ($\bar{U}a = 43\%$). Drei Jahre werden 13 Patienten beobachtet, 3 überleben, die $\bar{U}a$ ist = 23 %. Von den Erkrankten, die vier bzw. fünf Jahre beobachtet werden, überlebt keiner mehr den gesteckten Zeitraum; die Überlebenszeit für beide Zeitabschnitte ergibt 0 %.

Tabelle 35:

Übersicht über die absoluten und relativen Überlebensraten in Prozent, aufgeschlüsselt nach den verschiedenen im Text erläuterten Gesichtspunkten

Zahl d. Beobachteten nach 1/2 Jahr		T a b e l l e		Überlebensraten in % nach Jahren							
Jahr	nach 2 Jahren	Nr.	Art	1/2	1	2	3	4	5		
100	91	15	Gesamtzahl abs. bez. auf 1. Bestrahlungstag	64	42	37	28	23	29		
100	94	16	Gesamtz. abs. bez. auf Behandlungsbeginn	77	54	44	32	28	33		
93	71	17	Gesamtz. rel. bez. auf 1. Bestrahlungstag	69	52,5	48	38	32	43		
93	85	18	Gesamtz. abzgl. d. Fälle unter 1000 R. bez. auf 1. Bestrahlungstag	69	45	40	30	24	31		
52	49	19	hist. bestät. Fälle abs. bez. auf 1. Bestr. tag	56	27	22	11	8	15		
50	37	20	hist. bestät. Fälle rel. bez. auf 1. Bestr. tag	58	35	30	15	10,5	(22)		
50	50	21	hist. bestät. Fälle abs. bez. auf Operationstag	80	48	32	22	19	27		
28	26	22	Rezidivbestrahlung bez. auf 1. Bestrahlungstag	50	18	15	11	8	-25		
18	18	23	komb. Behandlg. bez. auf 1. Bestrahlungstag	67	33	22	8	10	-20		
27	26	24	Glioblastome abs., bez. auf 1. Bestrahlungstag	52	15	4	5	6	(13)		

Fortsetzung Tabelle 35:

T a b e l l e		Überlebensraten in % nach Jahren									
Art		4/2	1	2	3	4	5				
Nr.											
Glioblastome abs., bez. auf Operationstag		77	31	15	9	6	8				
Astrozytome abs., bez. auf 1. Bestrahlungstag		44	25	29	(11)	0	0				
Astrozytome abs., bez. auf Operationstag		87	73	53	38	40	(67)				
Klin. ges. Fälle, abs., bez. auf 1. Bestrahlungstag		73	58	55	47	38	39				
Klin. ges. Fälle, rel. bez. auf 1. Bestrahlungstag		79,5	70	66	59	53	54				
H.D. unter 1000 R, bez. auf 1. Bestrahlungstag		0	0	0	0	0	0				
H.D. unter 3500 R, bez. auf 1. Bestrahlungstag		29	29	27	(22)	(12,5)	(17)				
H.D. zw. 3500 u. 5000 R, bez. auf 1. Bestrahlungstag		75	59	54	50	41	50				
H.D. über 5000 R, bez. auf 1. Bestrahlungstag		62	33	24	21	29	(33)				
2-3 Serien (reine Rezi- dive) bez. auf 1. Bestrah- lungstag		100	57	43	23	0	0				

%-Wert in () = unter 10 Patienten; %-Wert - = unter 5 Patienten

4. Diskussion

a) Gesamtzahl der Fälle

Um die Diskussion der Ergebnisse zu erleichtern, wurden die Überlebensraten der unter den verschiedenen Gesichtspunkten aufgeschlüsselten Gruppen (Tab.15-34) in einer Gesamtübersicht zusammengefaßt (Tabelle 35). Die Herkunft der in dieser Tabelle genannten Prozentzahlen kann also den Tabellen 15-34 entnommen werden.

Aus Gründen der Übersicht werden zu Anfang der Statistik alle Behandelten in einer Tabelle zusammengefaßt (Tabelle 15). Die Aussagekraft ist wegen der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Fällen relativ gering. Da sie aber die Durchschnittswerte der Untersuchung angibt, stellt sie ein geeignetes Mittel für den Vergleich mit anderen Gruppen der eigenen Arbeit und Ergebnissen in der Literatur dar, bei denen zum Teil auch nicht aufgeschlüsselt wird.

Bemerkenswert erscheint, daß alle Tabellen in dem bzw. den letzten Beobachtungszeiträumen eine ansteigende Tendenz der Überlebensraten zeigen, d.h. die 5-Jahresergebnisse sind besser als die 4-Jahresergebnisse. Dies wird besonders deutlich bei stark abnehmenden Beobachtungskollektiven. Verantwortlich für dieses Phänomen ist die zunehmend geringer werdende Anzahl der Fälle und die tatsächlich vorhandene prozentual geringere Sterbequote mit zunehmendem Tumoralter. Es würde daher ein falsches Bild geben, nur Fünfjahresergebnisse anzuführen.

Der zeitliche Beginn der Erkrankung ist nicht faßbar. Um dennoch für die Beurteilung der Therapie, also der Kobalt 60 - Bestrahlung, von einigermaßen vergleichbaren Daten für die einzelnen Fälle ausgehen zu können, wurde der erste Tag der Bestrahlung als Ausgangspunkt für die Berechnung gewählt. Da in der Literatur hierin recht verschieden verfahren wird, wurden außerdem Berechnungen aufgeführt, die sich auf den Operationstag als Behandlungsbeginn beziehen: In Tabelle 16 sind die Überlebenschancen der Gesamtzahl der Fälle bezogen auf den 1.Operationstag berechnet. Das erste Jahr zeigt 12 - 13 %, das zweite bis fünfte Jahr immerhin 4 - 7 % bessere Ergebnisse als Tabelle 15 (Gesamtzahl der Fälle bezogen auf

den ersten Bestrahlungstag).

Die Katamnese konnte nicht in allen Fällen die Todesursache der Verstorbenen klären. Häufig wurde Kreislaufschwäche, Herzinsuffizienz etc. auf den Totenscheinen und in Arztantworten angegeben, während Kontrolluntersuchungen bis zuletzt das Vorhandensein eines Hirntumors beweisen. Da in den meisten Fällen mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß der Hirntumorkranke im Sinne einer Tumorkachexie schließlich an Kreislaufversagen starb, wurden diese Fälle unter der Rubrik "wahrscheinlich an den Folgen des Hirntumors gestorben" (?HT+) eingeordnet.

In Tabelle 17 wird die relative Überlebensrate der Gesamtzahl der Fälle unter Ausklammerung der sicher interkurrent Gestorbenen, der nur wahrscheinlich an Hirntumor Gestorbenen und der Verschollenen berechnet. Dies ergibt im Vergleich mit Tabelle 15 (absolute Überlebensrate der Gesamtzahl), abgesehen vom 1. Halbjahr, ein deutlich besseres Ergebnis von durchschnittlich 10 %.

Da nur ein Verschollener und zwei interkurrent Gestorbene in Frage kommen, liegt die Vermutung nahe, daß von den "wahrscheinlich an Hirntumor Gestorbenen" weitere auf Grund einer Zweitkrankheit interkurrent jenseits des ersten Halbjahres starben, und zwar früher, als es normalerweise bei einem Hirntumor der Fall gewesen wäre. Allerdings ist die Anzahl der Lebenden gegenüber den Gestorbenen bei relativen Überlebensraten verhältnismäßig größer als bei absoluten Überlebensraten; dies stellt für die relativen Überlebensraten einen günstigeren Faktor dar.

Eine Gegenüberstellung aller Fälle in Tabelle 15 und dem gereinigten Kollektiv in Tabelle 18, in der Fälle, die eine Herddosis unter 1000 R erhielten, ausgeschlossen wurden, ergibt, wie zu erwarten, ein besseres Ergebnis der gereinigten Tabelle. Die Aufstellung einer solchen gereinigten Tabelle ist damit zu begründen, daß es sich bei den Ausgeschiedenen nur um einen Bestrahlungsversuch gehandelt hat, der infolge des Krankheitsverlaufes vorzeitig abgebrochen werden mußte.

Zur Beurteilung eines Erfolges der Strahlentherapie ist ein solches Vorgehen gerechtfertigt, ebenso wie chirurgische Statistiken, die zur Dokumentation des Operationserfolges die eigentliche Operationsmortalität ausklammern, indem sie nur Fälle in ihr Kollektiv aufnehmen, die die Operation überlebten, und nicht die Gesamtzahl derer, die unter der betreffenden Diagnose zur Einweisung kamen.

Der Einfluß der Bestrahlungsdosis ergibt sich aus den Tabellen 30 - 34.

b) Verschiedene histologische Gruppen

Die Gruppen der klinisch gesicherten Fälle in Tabelle 28 und 29 zeigen im Gegensatz zu den entsprechenden Tabellen der histologisch bestätigten Fälle in Tabelle 19 und 20 bessere Ergebnisse. Als Ursache hierfür kommen folgende Gründe in Betracht:

- 1.) Bei den klinisch gesicherten Fällen der Tabellen 28 und 29 werden in der ersten Serie nur Primärtumoren bestrahlt, während sich die histologisch bestätigten Fälle zur Hälfte aus Rezidiven (in Tabelle 19 zu 54 %) rekrutieren. Diese haben bekanntlich eine kürzere Lebenserwartung.
- 2.) Bei den klinisch gesicherten Fällen der Tabellen 28 und 29 handelt es sich um Patienten mit Hirntumoren von unkontrollierbarer histologischer Zusammensetzung. Es besteht die Möglichkeit, daß sich benignere Tumoren wie z.B. das Meningeom in dieser Gruppe befinden.
- 3.) Die Belastung durch einen operativen Eingriff fällt bei den klinisch gesicherten Fällen fort; so sterben im ersten Halbjahr in der Gruppe der klinisch gesicherten Hirntumoren 27 % der Patienten (Tabelle 28), in der Gruppe der histologisch bestätigten Hirntumoren aber 44 % der Patienten (Tabelle 19).
- 4.) Eine Verschlechterung der Ergebnisse der histologisch bestätigten Tumoren (Tabelle 19 und 20) entsteht weiter dadurch, daß hier der 1. Bestrahlungstag nicht dem 1. Behandlungstag entspricht und in einigen Fällen sogar erheblich davon abweicht.

In Tabelle 21 wird daher die Überlebensrate auf den Behandlungsbeginn (Operationstag) bezogen. Diese Statistik zeigt im Vergleich zu den absoluten und relativen Überlebensraten, die sich auf den 1. Bestrahlungstag beziehen (Tabelle 19 und 20) bedeutend bessere Ergebnisse, jedoch können, abgesehen vom 1. Halbjahr die absoluten und relativen Überlebensraten der nur klinisch gesicherten Fälle (Tabelle 28 und 29) nicht erreicht werden.

Dieser Vergleich läßt die Aussage zu, daß das Kollektiv der nur klinisch gesicherten Hirntumoren eine bessere Überlebensrate als das der histologisch bestätigten Hirntumoren aufweist. Die hierfür möglichen Ursachen sind oben angeführt.

c) Verschiedene Behandlungsformen

Verschiedene Behandlungsformen kamen zur Anwendung: die Tumoren der Tabelle 28 wurden nur bestrahlt, die Tumoren der Tabelle 23 totalexstirpiert und nach verschieden großen Zeiträumen bestrahlt. Die Gruppe der nur Bestrahlten (Tabelle 28), die sich aus den klinisch gesicherten Tumoren zusammensetzt, zeigt ein bedeutend besseres Ergebnis als die Gruppe der Totalexstirpierten, die zu den histologisch bestätigten Hirntumoren gehören. Die Gründe hierfür gehen aus dem unter b) 1.) - 4.) Gesagten hervor. Ein Vergleich der zwei Gruppen ist daher unter diesen Gesichtspunkten nicht statthaft.

In der Gruppe der histologisch bestätigten Tumoren (Tabelle 19) werden grundsätzlich vier verschiedene Behandlungsformen angewandt:

Bei vier Fällen wird nach Teilresektion bzw. Punktion bestrahlt.

Bei 28 Fällen wird nach erfolgter Rezidivierung eines totalexstirpierten Tumors bestrahlt (Tabelle 22).

Bei 18 Fällen findet eine aus Operation und sich unverzüglich anschließender Bestrahlung kombinierte Behandlung statt (Tabelle 23).

Zwei weitere Patienten werden zweimal operiert und dann bestrahlt.

Die beste Überlebensrate zeigt die kombinierte Behandlung (Tabelle 23), deren Erfolg allerdings auch darauf beruht, daß bei den Rezipienten (Tabelle 22) die Zeit zwischen Operation und Bestrahlung, die zum Teil erheblich ist, nicht berücksichtigt wird.

Eine gewisse Übereinstimmung der Überlebensraten zeigt sich nach dem 3. bzw. 4. Beobachtungsjahr; das bedeutet, daß der Erfolg einer bestimmten Therapieform hauptsächlich in den ersten zwei Jahren nach Beginn der Behandlung zum Ausdruck kommt.

Gruppen gleicher histologischer Zusammensetzung stellen erstens die Glioblastome in Tabelle 24 und 25 sowie zweitens die Astrozytome in Tabelle 26 und 27 dar. Bei beiden Gruppen liegen die Überlebensraten, die sich auf den Behandlungsbeginn (Operationstag) beziehen (Tabelle 25 bzw. 27), in gravierendem Maße höher als die Überlebensraten, die sich auf den 1. Bestrahlungstag beziehen (Tabelle 24 bzw. 26). Während sich die beiden Werte bei den Glioblastomen nach dem 4. Beobachtungsjahr decken, kommt es bei den Astrozytomen zu einem weiteren, allerdings wegen des geringen Patientengutes nicht mehr aussagekräftigen Ansteigen der Überlebensraten.

Um einen Vergleich mit den in der Literatur üblichen Angaben über die mittlere Überlebenszeit (in Monaten) anstellen zu können, wurde die mittlere Überlebenszeit für diese Gruppen zusätzlich berechnet:

Die mittlere Überlebenszeit der Glioblastome ist, bezogen auf den Behandlungsbeginn (Operationstag) 12,1 Monate, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag 7,85 Monate (s.a. S.53).

Die mittlere Überlebenszeit der Astrozytome beträgt, bezogen auf den Behandlungsbeginn (Operationstag) 28,5 Monate, bezogen auf den 1. Bestrahlungstag 10,6 Monate (s.auch S.56).

Die Werte zeigen bei Zugrundelegen des Operationstages bei den Glioblastomen kein Abweichen von den Literaturangaben, bei den Astrozytomen im allgemeinen vergleichsweise schlechtere Ergebnisse (vgl. Tabelle 3, S.45 und Tabelle 4, S.46).

Daß es sich bei der Berechnung der mittleren Überlebenszeit möglicherweise um einen methodischen Irrtum handelt, kann den Erläuterungen hierzu auf Seite 60 - 62 entnommen werden.

d) Verschiedene Herddosen

Bei den Fällen, bei denen Herddosen unter 1000 R (Tabelle 30) verabreicht werden, handelt es sich um desolate Fälle, deren Überlebensrate schon nach zwei Monaten = 0 % ist (vgl. das oben Gesagte aus der Gegenüberstellung der Tabelle 15 (gesamtes Patientengut) und der Tabelle 18 ("gereinigtes" Patientengut).

Auch in der Gruppe der mit Herddosen zwischen 1000 und 3500 R Bestrahlten (Tabelle 31) kann mit Rücksicht auf den Allgemeinzustand der Bestrahlten die Behandlung nicht beendet werden: die Überlebensraten zeigen infolgedessen ungünstigere Ergebnisse.

Das beste Ergebnis im Vergleich mit anderen Herddosen zeigt Tabelle 32, in der Fälle zusammengestellt sind, bei denen innerhalb einer Serie 3500 bis 5000 R appliziert werden.

In Tabelle 33 sind Fälle zusammengefaßt, die höhere Dosen als 5000 R innerhalb einer Serie erhielten.¹⁾ Hier liegen alle Überlebensraten 12 bis 30 % niedriger als in Tabelle 32 (Herddosis 3500 - 5000 R), allerdings unvergleichlich höher als in Tabelle 31 (Herddosis 1000 - 3500 R).

Aus dieser Einteilung geht hervor, daß die Dosierung zwischen 3500 und 5000 R als die optimale Dosierung anzusehen ist. Um aber eine endgültige Aussage über die optimale Dosierung machen zu können, müßte sicherlich erstens ein größeres Untersuchungsgut zur Verfügung stehen und zweitens die Dosisfrage in Abhängigkeit von der Histologie differenziert werden.

Schließlich wurden Rezidive zusammengestellt, bei denen mehrere Serien notwendig waren (Tabelle 34). Da Rezidive nach einem freien

1) 19 von 21 Patienten innerhalb dieser Gruppe erhalten Herddosen zwischen 5000 und 6000 R.

Intervall auftreten, ist die 100 %ige Überlebenschance von $\frac{1}{2}$ Jahr nicht verwunderlich. Gerechnet wurde vom 1. Bestrahlungstag. Schon nach dem 1. Beobachtungsjahr wird die entsprechende Überlebensrate der Tabelle 32 (Herddosis zwischen 3500 und 5000 R) nicht mehr erreicht.

Die schließliche Inkurabilität der Rezidive zeigt sich jedoch in der nullprozentigen Überlebensrate vom 4. Jahr an. Ein Verzicht auf Therapie läßt sich daraus aber nicht ableiten, da eine temporäre und symptomatische Besserung der vorliegenden Auswertung nicht zu entnehmen ist.

e) Überlebende

Eine Überprüfung der bisher gemachten Aussagen ergibt sich bei einer isolierten Auswertung der Patienten, die fünf Jahre und mehr überlebten.

Von dem gesamten Patientengut konnten nur 31 Personen mindestens fünf Jahre lang beobachtet werden, davon lebten 9 länger als fünf Jahre, so daß sich für die Gesamtzahl der Fälle eine absolute Überlebensrate von 29 % für diesen Zeitraum ergibt (Tabelle 15).

Diese neun Beobachteten finden sich in folgenden Gruppen der Aufschlüsselung: 7 Personen gehören in die Gruppe der nur klinisch gesicherten Fälle (Tabelle 28) und nur 2 Personen in die Gruppe der histologisch bestätigten Tumoren (Tabelle 19). Diese Verteilung entspricht den Relationen der Ergebnisse der entsprechenden Berechnungen (absolute Überlebensrate nach 5 Jahren der klinisch gesicherten Tumoren = 38,6 %; absolute Überlebensrate nach 5 Jahren der histologisch bestätigten Tumoren = 15,3 %).

Von den zwei Überlebenden der histologisch bestätigten Tumoren gehört der eine zu den Rezidiv-Bestrahlten (Tabelle 22) und der andere zu den kombiniert Behandelten (Operation und Bestrahlung, Tabelle 23). Histologisch handelt es sich bei den zwei Fällen um ein Glioblastom und ein Oligodendrogliom. Bei einem Glioblastom mit fünfjähriger Überlebenszeit darf wohl an der Richtigkeit der

histologischen Diagnose gezweifelt werden (s.Seite 44).

Bezüglich der Herddosen gehören diese neun Überlebenden mit 1 Fall in die Gruppe der mit Dosen zwischen 1000 und 3500 R Bestrahlten (Tabelle 31), mit 6 Fällen in die Gruppe der mit Dosen zwischen 3500 und 5000 R Bestrahlten (Tabelle 32) und mit 2 Fällen in die Gruppe der mit Dosen über 5000 R Bestrahlten. Auch diese Verteilung deckt sich mit der aus der Statistik ersichtlichen Aussage, daß die optimale Herddosis im Bereich von 3500 und 5000 R liegt.

Es stellt sich die Frage, inwieweit es sich bei den Überlebenden um echte Heilungen handelt. Es ließ sich folgendes ermitteln: Nur zwei Personen geben völlige Beschwerdefreiheit an, über einen der Beobachteten sind keine Aussagen über das Allgemeinbefinden zu erheben, ein anderer scheidet nach fast sechs Jahren Beobachtungszeit durch Suizid aus dem Leben. Der fünfte Patient befindet sich auf Grund seines Hirntumorleidens in einer Klinik, der sechste klagt über unregelmäßige Krampfanfälle, der nächste leidet unter Kopfschmerzen und Schwindel, die beiden letzten Patienten geben relative Beschwerdefreiheit an, beklagen aber die Folgen des Tumorleidens, die bei dem einen in starker Sehbehinderung bestehen, bei dem anderen in Kreislaufstörungen und Augenmuskellähmung.

VI. Zusammenfassung

100 Patienten mit Hirntumor, die zwischen Februar 1958 und November 1962 in der Strahlenklinik JANKER, Bonn, mit Telekobaltstrahlen behandelt wurden, werden statistisch erfaßt.

Es handelt sich um 48 klinisch gesicherte und 52 auch histologisch bestätigte Hirntumoren.

Zu Anfang der Arbeit wird die Pathologie der in der Statistik erfaßten Tumoren (Medulloblastome, Glioblastome, Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome und Plexuspapillome) beschrieben und auf

die Schwierigkeiten eingegangen, die bei der Beurteilung einer Behandlungsform dieser relativ wenig erforschten und zum Teil schlecht abgrenzbaren Geschwülste entstehen.

In den darauf folgenden Kapiteln werden die Grundlagen und Möglichkeiten der Therapie von Hirntumoren behandelt unter besonderer Berücksichtigung der Telekobalttherapie.

Auf die Klinik der Fälle, die der Statistik zugrundeliegen, wird gesondert eingegangen und über die in der Strahlenklinik JANKER geübte Therapieform berichtet.

In dem statistischen Teil wird die Überlebensrate errechnet, die sich aus der Anzahl der Lebenden zur Anzahl der Beobachteten nach Beobachtungszeit in Jahren ergibt. Diese statistische Form wurde gewählt, weil bewiesen wird, daß die Berechnung der "mittleren Überlebenszeit" eine willkürliche und unbegründbare Aussage darstellen kann. Die ausgewerteten Überlebensraten beziehen sich auf den Behandlungsbeginn, also im allgemeinen auf den 1. Tag der Bestrahlung. Um aber eine Möglichkeit des Vergleichs mit chirurgischen Statistiken zu geben, wurde in einigen Fällen außerdem die Überlebensrate, bezogen auf den Operationstag als Behandlungsbeginn, berechnet. Es werden absolute und relative Überlebensraten gegenübergestellt, außerdem "gereinigte" Überlebensraten berechnet (hierbei sind Fälle ausgeklammert, die schon unter der Bestrahlung starben; das entspricht der in chirurgischen Statistiken üblichen Ausklammerung der Operationsmortalität).

Die Überlebensrate von 100 beobachteten Fällen des gesamten Patientengutes ist nach einem Jahr gleich 42 %. Fünf Jahre können 31 Fälle beobachtet werden, 9 überleben; das ergibt eine Überlebensrate von 29 %.

Eine Aufschlüsselung nach histologischen Gesichtspunkten ergibt für 27 Glioblastome nach einem Jahr eine Überlebensrate von 15 %. Die Überlebensrate von 26 zwei Jahre beobachteten Glioblastomen ist 4 %. Fünf Jahre werden 8 Patienten beobachtet, die Überlebensrate ist 13 %; hierbei sind die in der Arbeit dargestellten Beden-

ken hinsichtlich des häufig zu beobachtenden Ansteigens der Überlebensraten gegen das 5. Beobachtungsjahr hin zu berücksichtigen.

Die Gruppe der 16 Astrozytome zeigt nach einem Jahr eine Überlebensrate von 44 %, nach drei Jahren bei 9 Beobachteten eine Überlebensrate von 11 %. Nach dem 4. und 5. Beobachtungsjahr wird die Überlebensrate gleich Null. Eine Aufschlüsselung der anderen im Krankengut vorhandenen histologischen Gruppen ist auf Grund der geringen Anzahl der Fälle nicht sinnvoll.

Bei den hier angegebenen Werten handelt es sich um absolute Überlebensraten, die sich auf den 1. Bestrahlungstag als Behandlungsbeginn beziehen. Naturgemäß sind die Statistiken mit Bezug auf den Operationstag und die Berechnung der relativen Überlebensraten, ebenso die gereinigten Statistiken bedeutend günstiger.

Die ebenfalls errechnete "mittlere Überlebenszeit" beträgt bei den Glioblastomen, bezogen auf den Operationstag, 12,1 Monate, bei den Astrozytomen 28,5 Monate. Wie oben schon erwähnt, kann aber bewiesen werden, daß ein Vergleich dieser Angaben mit denen in der Literatur nicht statthaft ist.

Bezüglich der Behandlungsform ergibt sich, daß bei den operablen Fällen die kombinierte Behandlung in Form von Totalexstirpation mit unverzüglich sich anschließender Bestrahlung die günstigsten Ergebnisse zeigt.

Besonders ungünstig fallen die Überlebensraten für etwa ein Fünftel der Fälle aus, die auf Grund ihres reduzierten Allgemeinzustandes einer therapiegerechten Behandlung nicht mehr gewachsen waren und Herddosen unter 3500 R erhielten.

Herddosen zwischen 3500 R und 5000 R gewährleisten die besten Überlebensraten; bei 44 ein Jahr Beobachteten ist die Überlebensrate 59 %; von 10 fünf Jahre Beobachteten ist die Überlebensrate 50 %.

Diese sich auf die Gesamtzahl der Fälle beziehenden Werte müßten in einer weiteren Untersuchung mit einem genügend großen Kollektiv daraufhin geprüft werden, ob diese Aussage sich auch bei einzelnen

histologischen Gruppen aufrechterhalten läßt.

Entsprechend den begrenzten Beurteilungsmöglichkeiten im Rahmen dieser Arbeit kann nicht eindeutig gesagt werden, daß die Telekoblalttherapie gegenüber den konventionellen Behandlungsformen von Vor- bzw. Nachteil ist. Da sie aber im allgemeinen einen schonenderen Behandlungsablauf gewährleistet, ist die CO 60-Bestrahlung insgesamt gesehen von Vorteil.

VII. Abkürzungen

Bb	Beobachtete
BZ	Beobachtungszeit
BZa	Beobachtungszeit in Jahren
FHA	Fokus-Haut-Abstand
HD	Herddosis
HT+	an Hirntumor Gestorbene
?HT+	wahrscheinlich an Hirntumor Gestorbene
I+	interkurrent Gestorbene
kV	kiloVolt
Lb	Lebende
MeV	Mega-Volt
R	Röntgeneinheit
RBE	Relative biolog ische Wirksamkeit
S+	Summe der Gestorbenen
Ü	Überlebensrate in %
Üa	absolute Überlebensrate in %
Ür	relative Überlebensrate in %
ÜZ	Überlebenszeit in Monaten
Vsch	Verschollene

VIII. Literaturverzeichnis

- ARNOLD u.Mitarb.: zit.n. KUTTIG 488
- ALEXANDER,P.: Variationen der biologischen Strahlenempfindlichkeit. Ref. Münch.Med.Wschr. 50, 2567 (1965)
- BAILEY,P.: A study of tumors arising from ependymal cells. Arch.of Neur. 11, 1-27 (1924), zit. n. ZÜLCH 296 (1956)
- Die Erfolge der Röntgentherapie bei Gehirntumoren. The Am.Journ.of Roentg.,Jan.1925
- Further notes of the cerebellar medulloblastomas. The effects of Roentgen radiation. Amer.Journ.of Path. 6, 125-135 (1930)
- Die Hirngeschwülste, 2.Aufl., Stuttgart 1951
- BAILEY,P. and P.C.BUGY: Oligodendrogliome of the brain. Amer.Journ. of Path. 32, 735-751 (1929), zit.n. ZÜLCH 177 (1956)
- BAILEY,P. and H.CUSHING: Medulloblastoma cerebelli. Arch.Neur. 14, 192-223 (1925)
- Die Gewebsverschiedenheit der Gliome und ihre Bedeutung für die Prognose. Jena 1930
- BAILEY,P.,M.G.SOSMAN and A.van DESSEL: Roentgen therapy of gliomas of the brain. Amer.Journ.of Roentg. 19, 203-264 (1928)
- BERGSTRAND,H.: zit.n. ZÜLCH 266 (1956)
- BISCHOFF,K. und W.GELLINEK: Geräte für die Anwendung ionisierender Strahlen, in: Handbuch der Medizinischen Radiologie, I/2, 121-323 (1965)
- BOHNDORF,W.: Klinische Reaktionen nach Telekobaltbestrahlungen im Vergleich zur 200 kV Therapie, in: Therap.d.Gegenw. 101, 536-539 (1962)
- BUECHNER,F.: Spezielle Pathologie. München/Berlin 1965
- BUSCH,E. und E.CHRISTENSEN: zit.n. ZÜLCH 251, 265 (1956)
- COCCHI,U.: Die Wirkung der Strahlentherapie auf Hirngeschwülste vom klinischen Standpunkt aus gesehen. Ref. IX.Intern.Congr.Radiol. 1, 721-723 (1961)

- CUSHING, H.: Intracranielle Tumoren, Berlin : Springer (1935)
- van DAM, O.: Cerebellaire Gliomen, Assen 1941, zit.n. HENSCHEN, 713 (1955)
- DAVIS, A.D. and H.CUSHING: Papillomas of the chorioid plexus with a report of six cases. Arch.of Neur. 13, 681 (1925), zit.n. HENSCHEN, 766 (1955)
- DAVIS, A.D., J.MARTIN, St.L.GOLDSTEIN and M.ASKENAZY: A study of 211 patients with verified glioblastoma multiforme. Journ.of Neurosurg. 6, 33-44 (1949)
- DEERY, E.M.: zit. n. ZÜLCH, 266 (1956)
- DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 198, 199, 234-239 (1960)
- DRUCKER, H.: zit.n. HENSCHEN 766 (1955)
- von ELMENDORFF, H.: Ergebnisse chirurgischer und zytostatischer Karzinombehandlung, DÄ 44, 2301 (1964)
- ELVIDGE, A.: zit.n. ZÜLCH, 253, 265 (1956)
- FALCHI, Q. e P.PIEROTTI: Frattura bilaterale del collo de femore conseguente a telecobaltoterapia della pelvi. Radiol.med. (Torino), 49, 847-863 (1963), vgl.Z.B. Röntg. 80, 229 (1964)
- FREID u.Mitarb.: zit.n. KUTTIG 487
- FUCHS, G.: Röntgentherapie, 1958, 34-46, 146-147
- GAGEL, O.: zit.n. ZÜLCH, 266 (1956)
- GIETZELT, F., W.DEGNER und K.LÜDICKE: Osteoradionekrose nach Telekobaltbestrahlung. Radiobiol.Radiother. (Berlin) 2, 287-292 (1961)
- GLOBUS, J.H. and J.STRAUSS: zit.n. HENSCHEN, 552 (1955)
- GULEKE, N.: Allgemeine und spezielle chirurgische Operationslehre, 2.Bd. Jena 1950, 243-247
- HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Berlin: Springer 1960
- HARTWEG, H. und H.WINCKLER: Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Hirntumoren. Strahlenther. 115, 33-52 (1961)

- HELLRIEGEL, W.: Die Strahlenbehandlung der Hirntumoren. Strahlenther. 102, 21 (1957)
- HENSCHEN, F.: Referat über Gliome. Z.Path. 60, Erg.H. 27, 8 (1934)
- HENSCHEN, F.: Tumoren des ZNS und seiner Hüllen, in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd.XIII/3, Berlin: Springer (1955)
- HEPPNER, F. und E.DIEMATH: Lokale Chemotherapie der Hirntumoren. Acta Neurochir. 11, 287-293 (1963)
- HERREN und POSEY: zit.n. HENSCHEN, 766 (1955)
- HOLLE, F.u.E.SONNTAG: Grundriß der gesamten Chirurgie. Berlin: Springer 1960, 685-688, 698-700, 711-713
- HORTEGA, P. del Rio: Bau und Einteilung der Gliome und Paragliome. Ref. Zbl.Neur. 65, 476-478 (1933)
- HUBACHER, O.: Co 60-Teletherapie, 5 Jahres Resultate. Bericht über 646 Karzinomfälle. Radiol. austriaca 13, 191-199 (1962)
- JANKER, R. und K.ROSSMANN: Grundriß der Röntgentherapie. Berlin: Springer 1958, 16-36, 78, 162-172
- de JONG, K.: Die Strahlentherapie der Hirntumoren. Diss. Bonn, 1959, 8-11, 34
- KERNOHAN, J.W., R.F. MABON, H.J.SVIEN and A.W.ADSON: A simplified classification of the gliomas. Proc.Staff Meet.Mayo Clin. 24, 71-75 (1949)
- KERSTING, G.: Die Gewebszüchtung menschlicher Hirngeschwülste, 1-2 (1961)
- KÖRNYEY, St.: zit.n. ZÜLCH, 178 (1956)
- KURASHINA, T.: Local bone marrow changes following therapeutic telecobalt irradiation, in: Nippon Acta radiol. 22, 1334-1345, vgl.Zbl.Röntg. 79, 99 (1963/64)
- KUSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, Stuttgart: Thieme 1964, 313
- KUSCHINSKY, G. und H.LÜLLMANN: Pharmakologie, Stuttgart : Thieme 1964, 247
- KUTTIG, H.: in BECKER, J. und G.SCHUBERT: Die Supervolttherapie, 485-488 (1966)

- Mc. LEAN: zit.n. ZÜLCH 45 (1956)
- MACCHI,R.J. und Mitarbeiter: Die regionale Perfusion bei der antitumoralen Chemotherapie. Prensa Médica Argentina 48, 2433-2438 (1961), Ref. Endoxan-Sammelref. 3, 359 (1963)
- MAGDON,E. und Mitarbeiter: Untersuchungen zur regionalen Tumorthherapie des Gehirns. Dtsch.Ges.Wes. 20, 1929-1935 (1965), Ref. Endoxan-Sammelref. 6, 83 (1966)
- MARBURG,O.: Versuch einer nichtoperativen Beeinflussung hirndrucksteigernder Prozesse. Wien.klin. Wschr. 40, 44 (1924)
- Pathologische Untersuchungen über Einwirkungen der Röntgenstrahlen auf Hirntumoren. Arb.neur.Inst. Wien 30, 171 (1928)
- MARBURG,O. und Röntgenbehandlung der Nervenkrankheiten. Wien 1930, zit.n. ZEMAN (1955)
- MOERSCH,F.: zit.n. TÖNNIS, 13 (1962)
- NETSKY,M.G. und Mitarbeiter: zit.n. TÖNNIS, 3 (1962)
- OPPENHEIM,H.: Die Geschwülste des Gehirns, in: Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 9, Wien 1902, zit.n. ZÜLCH (1956)
- OSTERTAG,B.: Einteilung und Charakteristik der Hirngewächse. Jena: Fischer 1936
- PERRIA,L. e U.SACCHI: zit.n. HENSCHEN, 609 (1955) und zit.n. ZÜLCH, 253 (1956)
- PINKEL,D.: Vorläufige klinische Erfahrungen mit Cyclophosphamid bei Kindern mit Krebs. Cancer Chemother.Rep. 12, 187-190 (1961) Ref. Endoxan-Sammelref. 2, 244 (1962)
- RENNER,K.H.: Klinische Reaktionen bei der Telekobalttherapie. Strahlenforsch.u.Strahlenbehandl. 2, 151-161 (1960)
- RIBBERT,H.: Neuroepithel in Gliomen. Zbl.Path. 21, 145 (1910), zit.n. HENSCHEN, 552 (1955)
- RINGERTZ,N. and A.REYMOND: Ependymomas and choroid plexus papillomas. Journ.of Neuropath. 8, 355 (1949)
- REYMOND,A. et N.RINGERTZ: L'oligodendrogliome. Arch.suisse Neur. 65, 221-254 (1950)

- ROUSSY, G. et
Ch.OBERLING: Les tumeurs des centres nerveux et des
nerfs périphériques. Atlas du cancer 9 et
10, Paris : Alcan (1931)
- de ROCHEMONT, R.
DU MESNIL: Lehrbuch der Strahlenheilkunde, Stuttgart:
Enke 1958, 111, 124, 244, 639, 641
- RÜSKEN, W.: Die Behandlung der Nervenerkrankung durch
Röntgentiefenbestrahlung. Strahlenther. 77,
485 (1948)
- RUSSEL, D.S.: The pathology of intracranial tumors. Post-
grad.Med.Journ. 26, 109 (1950)
- SARASIN, R.: Les complications de la télécobaltthérapie.
Radiol.clin. (Basel), 29, 346-356 (1960)
- SIMON, G.: Chemotherapeutischer Versuch beim Glioblastom.
Acta neurochir., Suppl. 6, 187-191
(1959), Ref. Endoxan-Sammelref. 1, 69
(1961)
- Über die zytostatische Behandlung der Hirn-
geschwülste. 2. Intern. Sympos. für Chemothera-
pie, Neapel 1961, 3, 69-75 (1963), Ref.
Endoxan-Sammelref. 4, 512 (1964)
- Tracerstudien mit radioaktiv markiertem
Cyclophosphamid bei Hirntumoren. Vortrag
Tag. dtsch. Atomforum 1964, Ref. Pharm. Ztg.
109, 840-841 (1964)
- SGALITZER, M.: Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Rönt-
genstrahlenwirkung bei Hirntumoren. Strah-
lenther. 22, 701 (1926)
- SVIEN, H.J. u.a.: Astrocytomas. Proc. Staff Meet. Mayo Clin.
24, 54-64 (1949), zit.n. ZÜLCH (1956)
- SCHALTENBRAND: zit.n. TÖNNIS, 13 (1962)
- SCHOLZ, W.: Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf
das Hirngewebe. Dtsch. Z. Nervenheilk. 166,
133 (1935)
- STICH, R. und
K.H. BAUER: Lehrbuch der Chirurgie, Berlin: Springer
1958, 317-330
- TARLOW, J.M. zit.n. HARTWEG und WINCKLER (1961)
- TÖNNIS, W.: Diagnostik der intrakraniellen Geschwülste,
in: Handbuch der Neurochirurgie, Bd. IV/3,
1962, 1-39
- TURNER and SIMON: zit.n. HENSCHEN, 766 (1955)

- VIRCHOW,R.: Die krankhaften Geschwülste. Bd.3, Berlin 1864/65, zit.n.HENSCHEN, 551 (1955) und zit. n. ZÜLCH, 222 (1956)
- WACHSMANN,F. und H.BERGER: Physikalische Grundlagen und Technik, in: Handbuch der Medizinischen Radiologie (1965), 85-120
- WALTHER,H.E.: Krebsmetastasen. Basel : Schwabe (1948), 480-483
- WICHMANN,H. und F.HEINZEL: Physikalische und methodische Probleme bei der Anwendung der Co 60-Stehfeld- und Bewegungsbestrahlung. Fortschr.Röntgenstr. 94 805-817 (1961)
- WOLF und Mitarbeiter: zit.n. TÖNNIS, 3 (1962)
- ZDANSKY,E.: Der heutige Stand der Telekobalttherapie. Radiol.clin. (Basel), 29, 334-346 (1960)
- ZEMAN,W.: Die Toleranzgrenze des Hirngewebes bei der Röntgentiefenbestrahlung. Strahlenther. 81, 549 (1950)
- Elektrische Schädigungen und Veränderungen durch ionisierende Strahlen, in: Handbuch der Spez.path.Anatomie u.Histologie, Bd. XIII/3, Berlin: Springer 1955, 327-362
- ZUCHA,J. u.Mitarb.: Ref. Endoxan-Sammelref. 5, 157 (1965)
- ZÜLCH,K.J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste, in: Handbuch der Neurochirurgie, Bd.III, 1-446 (1956)
- Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sogenannte Strahlenspätnekrose des Hirns. Ref. IX.Int.Congr.Radiol. 1, 704-721 (1961)
- ZUPPINGER und Mitarbeiter: zit.n. KUTTIG 487

Dem verstorbenen Herrn Professor Dr.med.Dr.h.c. R. JANKER danke ich für die Überlassung des Themas und Herrn Privatdozent Dr.med. K.H. RENNER, Bonn-Basel, für seine Ratschläge und wertvollen Hinweise bei der Ausarbeitung sowie für die mit der Korrektur verbundenen Mühen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr.med. P. THURN für die Übernahme des Korreferates.

L e b e n s l a u f

Am 23. März 1939 wurde ich in Osnabrück geboren. Meine Eltern sind der 1946 gestorbene Rechtsanwalt und Notar Dr. jur. Theodor Rein und seine Frau Lia, geb. Uhlmann.

Mein Abitur machte ich 1959 auf dem St. Angela-Ursulinen-Gymnasium für Mädchen in Osnabrück-Haste.

Das Medizinstudium verdanke ich meinem zweiten Vater, dem Arzt Dr. med., Dr. jur. Antonius Krall.

Nach sieben Semestern in Tübingen, wo ich 1960 das Vorphysikum und 1962 das Physikum bestand, folgte je ein Semester in Innsbruck und Wien. Seit November 1963 studierte ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn und beendete dort mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen im Februar 1966.

Seither arbeitete ich als Medizinalassistentin.

Am 29. Juli 1966 heiratete ich Fritz Ziefer, Attaché in Bonn.



